



UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET  
AKADEMSKE DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**PROCENA STANJA VOLEMIJE KOD PACIJENATA NA  
HEMODIJALIZI PRIMENOM ULTRAZVUKA PLUĆA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentori:

Prof. dr Igor Ivanov

Prof. dr Dejan Čelić

Kandidat:

Vladimir Veselinov

Novi Sad, 2019. godine

**UNIVERZITET U NOVOM SADU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., master, dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Vladimir Veselinov
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Igor Ivanov, vanredni profesor Prof. dr Dejan Čelić, vanredni profesor
Naslov rada: NR	Procena stanja volemije kod pacijenata na hemodijalizi primenom ultrazvuka pluća
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3, 21 000 Novi Sad, Srbija

Fizički opis rada: FO	(7 poglavlja / 193 stranice / 171 slika / 22 tabele / 216 referenci)
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Interna medicina
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	hemodijaliza; volumen krvi; ultrasonografija; pluća; b-tip natriuretskog peptida; donja šuplja vena; ehokardiografija; kardiovaskularne bolesti
UDK	616.61-008.6-78-06 616.24-073
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta Novi Sad, 21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	<p><b>Uvod:</b> Pacijenti na hemodijalizi (HD) imaju visoku stopu ukupnog i kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta. Preko 80% bolesnika na HD ima neki tip kardiovaskularne bolesti. Hipervolemija značajno doprinosi njihovom nastanku, dovodeći do hipertenzije, hipertrofije miokarda leve komore, srčane insuficijencije i nastanka plućnog edema. Procena stanja volemije kod pacijenata na HD najčešće se vrši kliničkim pregledom, uprkos nezadovoljavajućoj specifičnosti i senzitivnosti. Hipervolemija je prisutna kod određenog broja pacijenata, uprkos normotenziji, odsustvu edema i urednom auskultatornom nalazu na plućima. Različite metode se koriste za procenu stanja volemije, svaka sa određenim manama. Upotreba analize bioelektrične impedanse zahteva skupu opremu i potrošni materijal, vrednosti B-tipa natriuretskog peptida (BNP) i njegovog N terminalnog propeptida (NT-proBNP) zavise i od stanja volemije i od srčane funkcije, kao i od tipa dijalizne membrane. Ehokardiografija (EHO) i ultrazvuk donje šuplje vene (UZ ICV) sa određivanjem dijametara u inspirijumu i ekspirijumu (IVCDi i IVCDe) zahteva posebno obučan kadar. Ultrazvuk pluća (UZ pluća) je jednostavna, brza i jeftina metoda za detekciju ekstravaskularne plućne tečnosti (EVLW). EVLW predstavlja onu količinu tečnosti koja se nalazi u plućnom intersticijumu. UZ pluća detektuje EVLW kao UZ artefakte zvane „B linije“. Količina EVLW zavisna je od pritiska</p>

punjenja leve komore i povećava se u stanjima hipervolemije, što se na UZ pluća manifestuje kao veći broj detektovanih „B linija“. Zbir svih „B linija“ detektovanih na definisanim mestima na grudnom košu naziva se „skor B linija“ (BLS) i koristi se za kvantifikaciju EVLW pomoću UZ pluća.

**Cilj:** Uporediti adekvatnost i efikasnost UZ pluća u proceni stanja volemije kod pacijenata na HD u odnosu na standardne tehnike UZ donje šuplje vene, EHO i BNP-a. Proceniti mogućnost pojednostavljenja protokola UZ pregleda pluća redukcijom broja analiziranih plućnih polja.

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno kao studija preseka od aprila 2016. do juna 2017. godine na 83 pacijenta koji su se nalazili na hroničnom programu HD u Službi za HD Odeljenja za internu medicinu Opšte bolnice Kikinda. Ispitanicima je prvog dana HD u nedelji neposredno pre HD urađen UZ pluća, UZ IVC, EHO, i uzorkovanje krvi za određivanje vrednosti BNP-a. Potom su pacijenti dijalizirani prema svojim utvrđenim HD protokolima. Neposredno nakon HD ponovljeni su UZ pluća, UZ IVC, EHO, a uzorkovanje krvi za BNP je ponovljeno pre započinjanja sledeće HD u nedelji, da bi se izbegao neposredni postdijalizni skok BNP-a. Za poređenje varijabli korišćeni su T test parova odnosno Vilkoksonov test, a za ispitivanje korelacije Pirsonov odnosno Spirmanov test, u zavisnosti od distribucije varijabli. Razlike između grupa ispitanika ispitivane su pomoću jednofaktorske analize varijanse (ANOVA) za kontinuirane varijable, a za kategorijske je korišćena analiza kontingencijskih tabela. Analiza glavnih komponenata (PCA) je korišćena za procenu mogućnosti redukcije broja ispitivanih plućnih polja.

**Rezultati:** Utvrđena je signifikantna razlika između predijaliznih (pre HD) srednjih vrednosti BLS-a (18,85) i postdijaliznih (post HD) srednjih vrednosti BLS-a (7,30); između srednjih vrednosti BNP-a pre HD (894,89 pg/ml) i post HD (487,74 pg/ml); između srednjih vrednosti IVCDe pre HD (10,45 mm) i post HD (7,85 mm); između srednjih vrednosti IVCDi pre HD (7,20 mm) i post HD (4,41 mm); između srednjih vrednosti indeksa kolapsibilnosti IVC pre HD (32%) i post HD (45%). Utvrđene su i signifikantne razlike

	<p>između srednjih vrednosti sledećih EHO parametara: dijametar leve pretkomore pre HD (3,78 cm) i post HD (3,53 cm), dijametra leve komore u diastoli pre HD (5,21 cm) i post HD (4,96 cm), dijametra leve komore u sistoli pre HD (3,69 cm) i post HD (3,43 cm) i zapremine leve pretkomore u sistoli pre HD (60,54 ml) i post HD (52,36 ml). Sve razlike su bile signifikantne na nivou <math>p &lt; 0,0001</math>. Dokazana je signifikantna pozitivna korelacija između BLS-a pre HD i BNP-a pre HD (<math>\rho = 0,49</math>, <math>p &lt; 0,01</math>) i BNP-a post HD (0,43, <math>p &lt; 0,01</math>); BLS-a pre HD i IVCDe pre HD (<math>\rho = 0,29</math>, <math>p &lt; 0,01</math>), IVCDi pre HD (<math>\rho = 0,30</math>, <math>p &lt; 0,05</math>) i IVCDi post HD (<math>\rho = 0,23</math>, <math>p &lt; 0,05</math>) kao i između BLS-a post HD i BNP-a pre HD (<math>\rho = 0,44</math>, <math>p &lt; 0,01</math>) i BNP-a post HD (<math>\rho = 0,42</math>, <math>p &lt; 0,01</math>), između BLS-a post HD i IVCDe pre HD (<math>\rho = 0,29</math>, <math>p &lt; 0,05</math>) IVCDi pre HD (<math>\rho = 0,33</math>, <math>p &lt; 0,05</math>) i IVCDi post HD (<math>\rho = 0,23</math>, <math>p &lt; 0,05</math>). Utvrđeno je da su bolesnici sa višim BLS-om imali niže vrednosti hemoglobina (<math>p = 0,006</math>) i više vrednosti visoko senzitivnog troponina T (<math>p = 0,02</math>), kao i veće dijametre leve komore u sistoli (<math>p = 0,04</math>). Pomoću PCA utvrđeno je da je moguća redukcija broja ispitivanih plućnih polja na 4 do 12 plućnih polja, koja bi bila odgovorna za 75,38% odnosno 84,51% varijabilnosti BLS-a.</p> <p><b>Zaključak:</b> UZ pluća može adekvatno i efikasno da proceni stanje volemije i može se koristiti za ovu svrhu kod pacijenata na hroničnom programu HD. UZ pluća je brz, jednostavan i jeftin pregled koji se može izvoditi u bolesničkoj postelji i koji daje pouzdan podatak o bolesnikovom statusu volemije u realnom vremenu. UZ pluća bez većih teškoća mogao uključiti u kliničke protokole u svim centrima sa dostupnom opremom. Postoji mogućnost redukcije broja ispitivanih plućnih polja i time pojednostavljenja samog UZ pregleda pluća. UZ pluća može koristiti u proceni srčane funkcije kod pacijenata na HD. Pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću UZ pluća imaju povećan kardiovaskularni rizik, kao i pacijenti procenjeni kao hipervolemični pomoću vrednosti BNP-a i dijametra DŠV.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	19.04.2018.

Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član:

**UNIVERSITY OF NOVI SAD  
MEDICAL FACULTY**

**KEY WORD DOCUMENTATION**

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	PhD Thesis
Author: AU	Vladimir Veselinov
Mentor: MN	Prof. Igor Ivanov, MD, PhD Prof. Dejan Čelić, MD, PhD
Title: TI	Lung ultrasound for volume status assessment in patients on hemodialysis
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2019
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad

Physical description: PD	(7 chapters / 193 pages / 171 pictures / 22 tables / 216 references)
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Internal Medicine
Subject, Key words SKW	Renal Dialysis; Blood Volume; Ultrasonography; Lung; Natriuretic Peptide, Brain; Vena Cava, Inferior; Echocardiography; Cardiovascular Diseases
UC	616.61-008.6-78-06 616.24-073
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, University of Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad
Note: N	
Abstract: AB	<p><b>Introduction:</b> Patients on hemodialysis (HD) have a high general morbidity and all-cause mortality, as well as high cardiovascular morbidity and mortality. More than 80% of patients on HD have some cardiovascular disease. Hypervolemia plays a significant role here, contributing to hypertension, left ventricular hypertrophy, heart failure and pulmonary edema. Fluid status assessment in HD is still mostly clinical, despite having low specificity and sensitivity. A number of patients remain hypervolume, despite being normotensive, without edema or bibasilar crackles on lung auscultation. Different methods are used for volume status assessment in HD setting, no method without its flaws. Bioelectric impedance analysis requires expensive equipment and supplies. B type natriuretic peptide (BNP) values, and those of its terminal propeptide (NT-proBNP) depend on volume status, cardiac function as well as type of dialysis membrane used. Echocardiography (ECHO) and ultrasonography of inferior vena cava (IVC US) with measurements of its diameters in inspirum and expirum (IVCDi and IVCD<sub>e</sub>) require trained medical personnel. Lung ultrasound (LUS) is a simple, fast and inexpensive</p>



method for detection of extravascular lung water (EVLW), which is the water contained in the lung interstitium. LUS detects EVLW as ultrasonographic artefacts called „B lines“. EVLW is dependent on left ventricular filling pressures and is increased in volume overload, manifesting as more „B lines“ on LUS. The sum of all „B lines“ detected on predetermined places on the chest is called „B line score“ (BLS) and is used to quantify EVLW using LUS.

**Goal:** Compare the adequacy and efficacy of LUS in assessment of volume status in patients on HD to other methods (IVC US, ECHO, BNP). Assess the possibility of simplifying LUS by reducing the number of examined lung fields.

**Materials and methods:** A cross-section study was performed from April 2016 to June 2017. on 83 dialysis patients in Dialysis unit of Internal medicine department of General hospital Kikinda. LUS, ECHO, IVC US and blood sampling for BNP were performed on the first dialysis day of the week, just prior to HD. Patients were then dialyzed according to their dialysis protocols. After HD all tests were repeated, except blood sampling for BNP, which was sampled just prior to the next HD session in order to avoid elevated BNP values after HD. Variables were compared using double sample T test or Wilcoxon test. Correlation was assessed using Pearson's or Spearman's test, depending on variable distribution. Differences between groups were tested using one-way analysis of variance for continuous variables and contingency tables for categorical variables. Principal component analysis (PCA) was used to assess the possibility of lung field reduction.

**Results:** There was a significant difference between BLS predialysis (pre HD) (mean 18,85) and BLS postdialysis (post HD) (mean 7,30); between IVCDe pre HD (mean 10,45 mm) and IVCDe post HD (mean 7,85 mm); between IVCDi pre HD (mean 7,20 mm) and IVCDi post HD

(mean 4,41 mm); between CCI pre HD (mean 32%) and CCI post HD (mean 45%), between BNP pre HD (mean 894,89 pg/ml) and BNP post HD (mean 487,74 pg/ml). There was also a significant difference between the following ECHO parameters: left atrial diameter pre HD (mean 3,78 cm) and post HD (mean 3,53 cm), left ventricular internal diameter in diastole pre HD (mean 5,21 cm) and post HD (mean 4,96 cm) and left ventricular internal diameter in systole pre HD (mean 3,69 cm) and post HD (mean 3,43 cm), left atrial volume in systole pre HD (mean 60,54 ml) and post HD (mean 52,36 ml). All differences were significant at a level of  $p < 0,0001$ . There was a significant positive correlation between BLS pre HD and BNP pre HD ( $\rho = 0,49$ ,  $p < 0,01$ ) and BNP post HD ( $\rho = 0,43$ ,  $p < 0,01$ ); BLS pre HD and IVCDi pre HD ( $\rho = 0,29$ ,  $p < 0,01$ ) IVCDi pre HD ( $\rho = 0,30$ ,  $p < 0,05$ ) and IVCDi post HD ( $\rho = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ); between BLS post HD and BNP pre HD ( $\rho = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ) and BNP post HD ( $\rho = 0,42$ ,  $p < 0,01$ ); between BLS post HD and IVCDi pre HD ( $\rho = 0,29$ ,  $p < 0,05$ ), IVCDi pre HD ( $\rho = 0,33$ ,  $p < 0,05$ ) and IVCDi post HD ( $\rho = 0,23$ ,  $p < 0,05$ ). Subjects with higher BLS had lower hemoglobin levels ( $p = 0,006$ ), higher troponin T levels ( $p = 0,02$ ) and greater left ventricular internal dimensions in systole ( $p = 0,04$ ). PCA showed that there is a possibility of lung field reduction to 12 lung fields and even down to 4 lung fields, which would account for 84,51% or 75,38% of BLS variability.

**Conclusion:** LUS can be used to adequately and effectively assess volume status in patients on HD. LUS is simple, fast and inexpensive exam with bedside capability, which gives accurate volume status data in real time. The exam can be implemented into dialysis unit protocols without difficulty. There is a possibility of simplifying LUS by reducing the number of examined lung fields. LUS can be used in assessment of cardiac function in patients on HD. Patients rated as hypervolemic by LUS have increased cardiovascular risk, as well

	as patients rated as hypervolemic by BNP levels or IVC diameters.
Accepted on Senate on: AS	19.04.2018.
Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	<p>president:</p> <p>member:</p> <p>member:</p>

## *Zahvalnica*

*Mojim mentorima, na savetima, zalaganju i podršci.*

*Kolektivu Službe za hemodijalizu i kolektivu Odeljenja interne medicine Opšte bolnice Kikinda, na svesrdnoj pomoći pri izradi ove teze.*

*Upravi Opšte bolnice Kikinda, na razumevanju i svim vidovima podrške.*

*Opštini Kikinda i Eurodijagnostici Novi Sad, na nesebičnoj pomoći.*

*Našim pacijentima, na podstreku da se zajedno borimo za bolji i kvalitetniji život.*

*Zorici Milatović na stručnoj pomoći tokom statističke obrade podataka i prikaza rezultata istraživanja i na tome što mi je približila statistiku i probudila interesovanje za ovu nauku.*

*Majci Jelki, očuhu Dušanu i sestri Mariji, na vaspitanju i ličnim primerima kojima su me usmerili.*

*Supruzi Sanji na motivaciji, безусловnoj podršci i ljubavi. Bez nje ovo ne bi bilo moguće.*

# Sadržaj

<b>1. Uvod</b>	<b>1</b>
1.1. Hronična bubrežna insuficijencija	1
1.2. Terapija zamene bubrežnih funkcija	4
1.2.1. Istorijat	4
1.2.2. Vaskularni pristup	6
1.2.3. Vrste dijalize	8
1.3. Epidemiologija hronične i terminalne bubrežne insuficijencije	16
1.3.1. Prevalenca hronične bubrežne insuficijencije	16
1.3.2. Komorbiditeti i faktori rizika	18
1.3.3. Morbiditet i mortalitet bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom	19
1.3.4. Kardiovaskularni morbiditet, prevalence i ishodi	20
1.3.5. Troškovi lečenja hronične bubrežne insuficijencije	22
1.3.6. Incidenca terminalne bubrežne insuficijencije	23
1.3.7. Prevalenca terminalne bubrežne insuficijencije	23
1.3.8. Incidenca i prevalenca bolesnika na terapiji zamene bubrežnih funkcija	25
1.3.9. Mortalitet bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom	26
1.3.10. Troškovi lečenja terminalne bubrežne insuficijencije	27
1.4. Suva težina i procena volumnog statusa bolesnika na hemodijalizi	27
1.4.1. Ultrasonografija donje šuplje vene	31
1.4.2. Ehokardiografija	32
1.4.3. Kontinuirano praćenje volumena	33
1.4.4. Natriuretski peptidi	33
1.5. Ultrazvuk pluća	36
1.5.1. Ultrazvučne karakteristike intersticijalnog sindroma	39
<b>2. Ciljevi i hipoteze</b>	<b>43</b>
2.1. Ciljevi istraživanja	43
2.2. Hipoteze istraživanja	43
<b>3. Materijal i metode</b>	<b>44</b>
3.1. Tip i trajanje istraživanja i veličina uzorka	44
3.2. Procedura istraživanja	44
3.3. Instrumenti istraživanja	45
3.4. Statističke metode obrade podataka	48
<b>4. Rezultati istraživanja</b>	<b>50</b>
4.1. Opšte karakteristike ispitanika	50

4.1.1. Polna struktura ispitanika .....	50
4.1.2. Starosna struktura ispitanika.....	51
4.2. Arterijski krvni pritisak .....	51
4.3. Ehokardiografski parametri.....	52
4.4. Parametri dijalize .....	62
4.5. Suva težina .....	64
4.6. Laboratorijski parametri.....	65
4.7. Vrednosti BNP-a u serumu ispitanika.....	66
4.8. Ultrazvučni nalaz pluća.....	68
4.9. Dijametri donje šuplje vene .....	69
4.10. Epizode hipotenzije tokom hemodijalize .....	75
4.11. Promena merenih parametara nakon hemodijalize .....	76
4.11.1. Ultrazvuk pluća nakon hemodijalize .....	76
4.11.2. Vrednosti BNP-a nakon hemodijalize .....	77
4.11.3. Krvni pritisak nakon hemodijalize .....	78
4.11.4. Ehokardiografski parametri nakon hemodijalize.....	78
4.11.5. Dijametri donje šuplje vene nakon hemodijalize .....	78
4.11.6. Promena telesne težine nakon hemodijalize.....	80
4.12. Međusobna povezanost različitih markera volemije.....	80
4.13. Povezanost markera volemije i ehokardiografskih parametara.....	84
4.14. Povezanost telesne težine i markera volemije.....	89
4.15. Povezanost epizoda hipotenzije tokom hemodijalze i markera hipovolemije .....	89
4.16. Karakteristike grupa različitog volumnog statusa određenog ultrazvukom pluća .....	90
4.16.1. Demografske karakteristike i parametri hemodijalize.....	90
4.16.2. Ehokardiografski parametri .....	92
4.16.3. Laboratorijski parametri .....	101
4.17. Karakteristike grupa različitog volumnog statusa određenog prema BNP-u.....	112
4.17.1. Demografske karakteristike i parametri hemodijalize.....	112
4.17.2. Ehokardiografski parametri .....	115
4.17.3. Laboratorijski parametri .....	122
4.18. Karakteristike grupa različitog volumnog statusa određenog prema dijametru donje šuplje vene u inspirijumu .....	128
4.18.1. Demografske karakteristike i parametri hemodijalize.....	128
4.18.2. Ehokardiografski parametri .....	130
4.18.3. Laboratorijski parametri .....	139

4.19. Broj „B linija“ nad pojedinačnim plućnim poljima .....	147
<b>5. Diskusija .....</b>	<b>150</b>
5.1. Karakteristike ispitanika .....	151
5.2. Markeri volemije pre i nakon hemodijalize .....	154
5.2.1. Ultrazvuk pluća pre i nakon hemodijalize .....	154
5.2.2. Ultrazvuk donje šuplje vene pre i nakon hemodijalize.....	156
5.2.3. Vrednosti BNP-a pre i nakon hemodijalize .....	156
5.3. Ultrazvuk pluća kao marker volumnog statusa i povezanost sa ostalim metodama procene volumnog statusa bolesnika .....	161
5.3.1. Ultrazvuk pluća i promena telesne težine ispitanika .....	161
5.3.2. Ultrazvuk pluća i ehokardiografski parametri .....	162
5.3.3. Ultrazvuk pluća i natriuretski peptidi .....	163
5.3.4. Ultrazvuk pluća i dijometri donje šuplje vene .....	164
5.4. Karakteristike grupa ispitanika različitog volumnog statusa .....	164
5.5. Mogućnost redukcije broja ispitivanih plućnih polja.....	168
<b>6. Zaključak .....</b>	<b>170</b>
<b>7. Literatura.....</b>	<b>173</b>

## 1. Uvod

### 1.1. Hronična bubrežna insuficijencija

Hronična bubrežna insuficijencija (CKD) se definiše kao smanjenje funkcije bubrega, gde je stopa glomerularne filtracije (GFR) manja od 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ili prisustvo markera oštećenja bubrega ili oba, u trajanju od najmanje 3 meseca, bez obzira na uzrok (1). CKD može da uzrokuje velika grupa heterogenih bolesti i stanja, a svi imaju zajedničko to da ireverzibilno menjaju funkciju i strukturu bubrega. GFR predstavlja najbolji pokazatelj funkcije bubrega, a definiše se kao ukupna količina tečnosti koju profiltriraju svi funkcionalni nefroni u jedinici vremena. U odnosu na stepen redukcije GFR definišu se stadijumi CKD (tabela 1) (1).

Tabela 1. Stadijumi CKD prema vrednostima GRF

GFR	Stadijum	Opis
>90	G1	Normalan i visok GFR
60-89	G2	Blaga redukcija
45-59	G3a	Blaga do umerena redukcija
30-44	G3b	Umerena do teška redukcija
15-29	G4	Teška redukcija
<15	G5	Terminalna bubrežna insuficijencija

Klasifikacija CKD prema KDIGO vodičima iz 2012. osim GFR-a u obzir uzima i albuminuriju (tabela 2) (2).

Tabela 2. Stadijumi CKD prema vrednostima perzistentne albuminurije

Albuminurija	Stadijum	Opis
< 30 mg/g	A1	Normalna do blaga
30 – 300 mg/g	A2	Umerena
> 300 mg/g	A3	Teška

Kada GFR padne ispod 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> bolesnik ima CKD petog stadijuma tj. terminalnu bubrežnu insuficijenciju (ESRD). U ovom stadijumu bubrežna funkcija više nije



dovoljna da omogući dugoročno preživljavanje bolesnika. Tada se najčešće započinje sa terapijom zamene bubrežnih funkcija (RRT) što podrazumeva ili neki modalitet dijalize ili transplantaciju bubrega. U suprotnom se lečenje nastavlja u vidu palijacije (3).

Najčešći uzroci CKD su dijabetes melitus (DM) i arterijska hipertenzija (HTA). DM je uzrok CKD u 30 do 50% svih slučajeva, dok je HTA prisutna u do 30% (4). Primarne bolesti bubrega, nasledne bolesti i intoksikacije su daleko manje zastupljene ali i dalje igraju veliku ulogu u pojedinim geografskim područjima (endemska nefropatija, HIV nefropatija) (5,6). Globalna prevalenca CKD iznosi između 11 i 13%. Pokazano je da je CKD G3 zastupljena kod najvećeg broja pacijenata, čak 90% (od toga 84% G3a, a 16% G3b) (7).

Patohistološki supstrat mnogih hroničnih bubrežnih bolesti je fibroza bubrega. Ona predstavlja proces neuspešne reparacije oštećenog bubrežnog tkiva nakon ponavljanih hroničnih lezija bubrega. Karakteristični su glomeruloskleroza, atrofija tubula i intersticijalna fibroza (8).

Glomeruloskleroza nastaje kao posledica endotelne disfunkcije i oštećenja, proliferacije glatkomišićnih i mezangijalnih ćelija kao i destrukcije podocita. HTA, dislipidemija i pušenje predstavljaju faktore rizika za nastanak glomeruloskleroze, izazivajući mikroinflamaciju glomerulusa, sa posledničnim lučenjem mnogih proinflamatornih citokina. Sve ovo dovodi do transformacije mezangijalnih ćelija u mezangioblaste, koji luče velike količine ekstracelularnog matriksa. Najpre dolazi do ekspanzije mezangijalnog matriksa a kako bolest napreduje dolazi do rastezanja podocita, ogoljavanja glomerularne membrane i pojave adhezija sa Baumanovom kapsulom. Osim procesa na glomerulu javljaju se i tubularna atrofija, intersticijalna fibroza i ožiljavanje. Zbog pojave proteina, albumina i citokina u urinu tubulociti reaguju produkcijom slobodnih kiseoničnih radikala koji oštećuju tubule i dalje povećavaju njihovu permeabilnost. Tubulociti takođe sekretuju i hemokine, što dovodi do akumulacije inflamatornih ćelija i dodatnog lučenja citokina, progresije inflamatornog procesa i posledične fibroze. Konačni ishod predstavlja atrofiju i kolaps tubula, sa gubitkom funkcije nefrona (9,10).

Bubrezi su organi koje karakteriše veoma visoka potrošnja kiseonika, zbog čega su veoma osetljivi na hipoksiju. Zato sva stanja hipoperfuzije dovode do oštećenja bubrega, koje u zavisnosti od trajanja samog inzulta može biti revezibilno ili ireverzibilno (11), mada i genetska predispozicija igra ulogu u podložnosti bubrega oksidativnom stresu (12). Rano u toku lezije bubrega dolazi do povećane permeabilnosti intersticijalnih kapilara. Ovo dovodi do prolaska mnogih molekula u

intersticijum bubrega, što pokreće inflamatornu kaskadu, smanjuje ukupnu površinu kapilara, dovodi do hipoksije, produbljuje leziju i dovodi do intersticijalne fibroze bubrega (13-15).

CKD je bolest indolentnog toka. Najčešće je asimptomatska sve dok se GFR održava iznad 30 ml/min/m<sup>2</sup> i u ovom periodu se najčešće otkriva slučajno, tokom rutinske laboratorijske kontrole. Kako bolest napreduje dolazi do retencije materija u krvi koje se nazivaju uremijski toksini. Iako njihove biohemijske osobine i patofiziološki mehanizmi delovanja i dalje nisu sasvim poznati, smatra se da oni doprinose nastanku inflamacije, imune disfunkcije, kardiovaskularnih oboljenja, poremećaja agregacije trombocita, disbioze gastrointestinalnog trakta (GIT), translokacije bakterija iz GIT-a, poremećaja metabolizma lekova, kao i dalje progresije CKD (16). Iako njihova koncentracija ne korelira uvek sa stepenom oštećenja bubrega, uremijski toksini utiču na skoro sve organske sisteme, te bolesnici mogu da imaju čitav spektar simptoma i znakova: bledilo, slabost, malaksalost, gubitak apetita, gubitak na telesnoj težini, grčeve u mišićima, pruritus (1).

CKD predstavlja globalni zdravstveni problem, sa visokim troškovima lečenja. U SAD-u cena godišnjeg lečenja bolesnika sa ESRD iznosila je oko 65000 \$ u 2012. godini (17). CKD je asocirana sa povećanim mortalitetom i morbiditetom, a najveći udeo ima kardiovaskularni morbiditet i prevremeni mortalitet. Kardiovaskularni mortalitet je dva puta veći kod bolesnika sa CKD G3 i tri puta veći kod bolesnika sa CKD G4 nego kod onih sa normalnom bubrežnom funkcijom (17). Rizik od srčane slabosti (HF) je dvostruko veći kod bolesnika sa GFR < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> nego kod osoba sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Sličan rizik postoji i za moždani inzulit (ICV), koronarnu bolest (CAD) i atrijsku fibrilaciju (AF). Ovaj povećani rizik nije rezultat oboljenja koje je dovelo do nastanka i progresije CKD, kao što su DM i HTA, već same uremije. Dokazano je da su sniženi GFR i albuminurija kardiovaskularni faktori rizika nezavisni od postojanja HTA i DM. Kardiovaskularni mortalitet kod bolesnika sa CKD je iznosio 58%, nasuprot 27,5 % kod onih sa normalnom bubrežnom funkcijom, dok je očekivano trajanje života skraćeno u proseku za 1,3, godine kod CKD G3A, 7 godina kod CKD G3B, 12,5 godina kod CKD G4 i 16,7 godina kod bolesnika sa CKD G5 (17).

Dodatni razlozi za povećan kardiovaskularni morbiditet jesu i sistemska inflamacija, dislipidemija, aktivacija renin–angiotenzin– aldosteron sistema (RAAS), snižena bioraspoloživost vazodilatatora azotnog oksida (NO) i snižena aktivnost renalaze kao endogenog inaktivatora

kateholamina, a koji sintetišu bubrezi. Anemija i povećana vaskularna krutost, u kombinaciji sa neadekvatnim vazodilatatornim odgovorom dovode do redukcije koronarne kapilarne mreže i hipertrofije miokarda leve komore (LVMH), koju dalje produbljuje HTA i hipervolemija (18,19).

Iako CKD ne mora nužno da progredira do ESRD ranija istraživanja su pokazala da GFR pokazuje linearni trend opadanja sa vremenom, bez obzira na početne vrednosti (20). Kasnija istraživanja su pokazala da se kod jednog dela bolesnika javlja rapidan pad GFR pre nastanka ESRD, i da ovi bolesnici imaju viši mortalitet u odnosu na ostale sa CKD (21). Iako neke intervencije mogu da modifikuju ovaj linearni obrazac pada GFR-a, odnosno da ga uspore, veliki deo bolesnika pre ili kasnije završi sa ESRD (22). Tada je potrebno započeti sa nekim od modaliteta zamene bubrežnih funkcija.

## **1.2. Terapija zamene bubrežnih funkcija**

Terapija zamene bubrežnih funkcija predstavlja skup terapija koje se koriste u lečenju ESRD, a uključuje transplantaciju bubrega i dijalizu. Dijaliza (od grčkih reči διά - "kroz", i λύσις - "odvajanje") predstavlja proces odstranjivanja viška vode, rastvorenih molekula i toksina iz krvi kod bolesnika čiji bubrezi više ne mogu da adekvatno vrše ovu funkciju (22).

Dijaliza može da se koristi kod akutno nastalog gubitka bubrežne funkcije – akutne bubrežne lezije (AKI) kao i kod CKD G5 tj. ESRD. Dijaliza se može koristiti kao privremena mera kod AKI, gde je moguć oporavak, kao i kod bolesnika sa ESRD koji čekaju transplantaciju, ili kao stalna mera kod bolesnika koji nisu kandidati za transplantaciju (1).

### **1.2.1. Istorijat**

Termin veštački bubrež prvi put je upotrebljen davne 1912. godine. Iste godine je prva dijaliza izvršena na psu od strane Abela, Rovantrija i Tarnera. Has je izveo prvu dijalizu na čoveku u Nemačkoj 1924. godine (24,25). Ipak, pionirskom dijalizom se smatra holandski lekar Vilem Johan Kolf. Dr Kolf je pomoću pumpe za vodu sa starog automobila, aluminijumskog doboša sa oborenog aviona, praznih konzervi soka od pomorandže i creva za kobasice 1943. godine konstruisao mašinu za dijalizu nazvanu rotacioni veštački bubrež (Slika 1). Dr Kolf je u periodu od 1943. do 1945. godine pomoću svog rotacionog veštačkog bubrega u tada okupiranoj Holandiji dijalizirao 16 bolesnika sa ESRD, nažalost neuspešno. Bolesnica broj 17, Maria Schafstadt, upućena je 1945. godine Dr Kolfu zbog „trovanja“. Nakon što je Dr Kolf tokom 11 sati profiltrirao

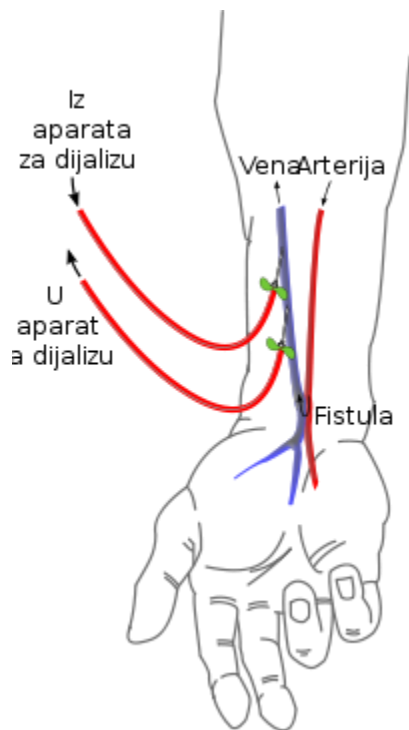
80 l krvi bolesnice kroz svoju mašinu i uklonio 60 g uree iz njenog krvotoka pacijentkinja je ušla u istoriju medicine kao prvi uspešno dijalizirani bolesnik. Dr Kolf odlučio je da ne patentira svoj izum, već je nekoliko kopija svoje mašine donirao bolnicama po svetu (26).



Slika 1. Rotirajući bubreg Dr Kolfa, preuzeto sa Wikimedia Commons.

Ipak hemodijaliza (HD) u vidu hroničnog progama RRT nije bila moguća sve do 1960. godine. Tada su Kvinton, Dilard i Skribner našli način da umetanjem teflonske kanile između radijalne arterije i cefalične vene kreiraju eksterni arteriovenski šant. Slične rezultate su dobijali i umetanjem kanile između zadnje tibijalne arterije i velike vene safene u blizini skočnog zgloba. Ipak nedostaci ove tehnike bili su visoka cena, tromboza, infekcija, nekroza kože, septikemija, dislokacija kanile sa posledičnim krvarenjem i plućnom embolijom. Prvi nativni arteriovenski pristup kreirali su Brescia, Cimino i Appel 1966. godine, na distalnom segmentu podlaktice, između radijalne arterije i cefalične vene. Ovaj pristup i danas nosi ime po autorima – *AV fistula sec. Brescia – Cimino – Appel* i podrazumeva podvezivanje radijalne arterije i cefalične vene neposredno iznad ručnog zgloba (Slika 2.) (27). Ovakav pristup je omogućavao zadovoljavajući protok (250 do 300 ml/min). Uprkos visokoj stopi tromboze pristupa, one fistule koje bi maturirale su imale dug vek. Primećeno je da je stopa krvarenja, tromboze i nastanka hematoma bila veća

ukoliko bi se fistule koristile odmah po kreiranju. Ovo je primoralo lekare da odlože korišćenje fistula do maturacije pristupa (4 do 8 nedelja) (28,29).



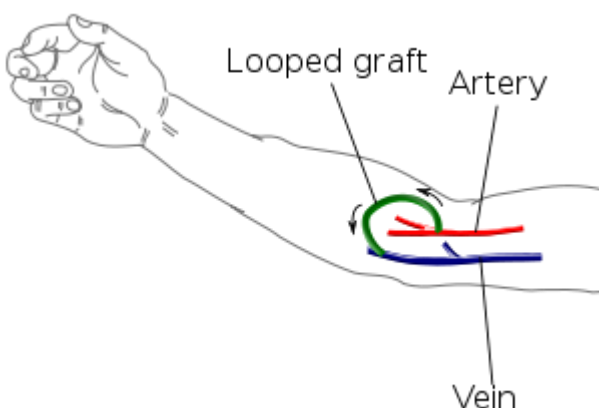
Slika 2. Radiocefalična fistula, preuzeto sa Wikimedia Commons.

### 1.2.2. Vaskularni pristup

Bez funkcionalnog vaskularnog pristupa HD nije moguća. Postoje tri tipa vaskularnog pristupa: nativna (autogena) arteriovenska fistula (AVF), arteriovenski graft (AVG) i centralni venski kateter (CVK). Arteriovenska fistula (AVF) predstavlja prvi izbor pri kreiranju vaskularnog pristupa za HD (30). Nativni pristup, koji podrazumeva upotrebu bolesnikove sopstvene vene, ima prednost u odnosu na upotrebu veštačkog grafta. Autogeni pristupi su: arteriovenska anastomoza, venska transpozicija i venska translokacija. Vaskularni pristup se po pravilu kreira na rukama, i to prvo na nedominantnoj ruci (27).

Tek ukoliko se ne može koristiti sopstvena vena odlučuje se za pristup sa sintetskim graftom (slika 3). Isto pravilo važi i za AVG, a to je da ga treba postaviti što distalnije moguće. AVG se može upotrebljavati mnogo ranije nego AVF, već za dve do tri nedelje. Njegov nedostatak

je kraći vek trajanja u odnosu na autogene pristupe sa venom (Tabela 3). AVF se upotrebljavala za HD u 49 do 92% slučajeva, dok se upotreba stalnih CVK kretala od 1 do 45%. Upotreba CVK nije preporučena, osim u slučajevima kada su sve opcije kreiranja drugih vaskularnih pristupa iscrpljene. Ipak, CVK se koristi za započinjanje HD kod oko 70% bolesnika, dok samo 30% bolesnika ima već kreiranu, maturiranu AVF spremnu za kanulaciju pri prvoj HD. Trenutne preporuke su da se bolesnici sa  $GFR < 25 \text{ ml/min/1,73m}^2$  upute vaskularnom hirurgu, radi procene za kreiranje vaskularnog pristupa, AVF ako je moguće, pre započinjanja HD (31-33).



Slika 3. Shematski prikaz AVG-a: crveno – arterija, plavo – vena, zeleno – graft, preuzeto sa Wikimedia Commons.

Ukoliko nema adekvatnih pristupa na podlaktici mogu se koristiti vene nadlaktice. Ovde se koriste cefalična i bazilična vena, s tim što se pri upotrebi bazilične vene prvo mora uraditi njena transpozicija u površnji položaj da bi se omogućila njena punkcija (27). Iako se najveći broj pristupa uradi na ruci, nekada je neophodno, ukoliko nema resursa za kreiranje AV pristupa na rukama, isti kreirati na nogama ili grudnom košu (34).

Tabela 3. Prednosti i mane nativnog i AV pristupa sa graftom

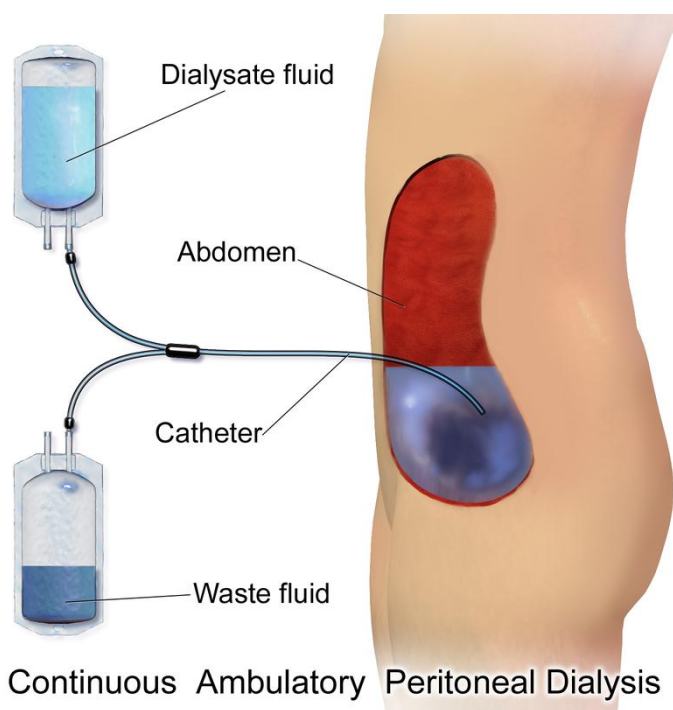
Nativni pristup		AV pristup sa graftom	
Prednosti	Mane	Prednosti	Mane
Duži vek upotrebe	Mora se kreirati najmanje 6 nedelja pre upotrebe	Može se koristiti već posle dve nedelje	Kraći vek trajanja nego kod fistule
Minimalan rizik od infekcije	Bolni ubodi iglama	Ima odličan protok	Podložniji infekcijama nego kod fistule
Dobar protok krvi	Nastanak aneurizme nakon duže upotrebe		U slučaju tromboze ponovna hirurška intervencija najčešće neminovna

### 1.2.3. Vrste dijalize

Dve glavne vrste dijalize su HD i peritonealna (PD) dijaliza. Razlikuju se u načinu na koji uklanjaju tečnost i metaboličke nusprodukte iz krvi. HD uklanja nusprodukte i tečnost tako što cirkuliše krv van tela kroz spoljašnji filter, koji se naziva dijalizator i koji sadrži semipermeabilnu membranu. Krv teče u jednom smeru a dijalizna tečnost u suprotnom. Ovaj suprotni tok krvi i dijalizne tečnosti postiže maksimalni koncentracioni gradijent rastvorenih supstanci između krvi i dijalizata, čime se postiže bolji klirens rastvorenih supstanci. Koncentracija rastvorenih supstanci kao što su kalijum, fosfor ili urea je visoka u krvi a niska ili odsutna u dijaliznom rastvoru, a stalna zamena dijalizata osigurava visok koncentracioni gradijent (35).

Kod PD voda i nusprodukti se uklanjaju iz krvi unutar samog tela bolesnika, gde peritoneum funkcioniše kao prirodna semipermeabilna membrana. Metabolički nusprodukti i višak tečnosti prelaze iz krvi, preko peritonealne membrane u dijalizat u abdominalnoj šupljini

(36). Kod peritonealne dijalize sterilni rastvor glukoze, tj. dijalizat se uliva u peritonealnu šupljinu, gde peritoneum funkcioniše kao semipermeabilna membrana (Slika 4.) Ova razmena se ponavlja 4 do 5 puta dnevno. Postoje automatizovani sistemi koji omogućuju dodatne razmene tokom noći. PD je manje efikasna od HD, ali pošto se PD vrši više puta u toku dana i time duže traje, ukupno uklanjanje vode i nusprodukata je slično kao i kod HD. PD se vrši u kući bolesnika, često bez pomoći drugog lica, odnosno vrši se od strane samog bolesnika. Ovo omogućava veću fleksibilnost u organizovanju životnih aktivnosti bolesnika, jer nije vezan za dijalizni centar niti za unapred definisana vremena rezervisana za dijalizu. Za PD najčešće nije potrebna specijalizovana oprema, osim kesa sa svežim dijalizatom (37).



Slika 4. Kontinuirana ambulatorna peritonealna dijaliza, preuzeto sa Wikimedia Commons.

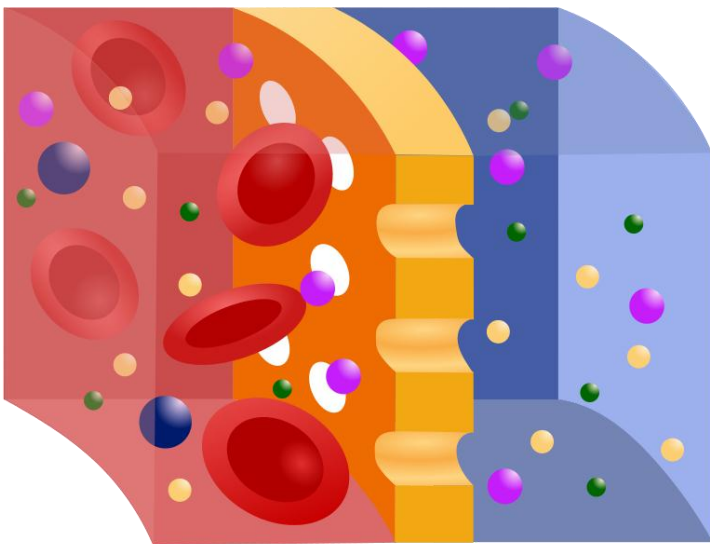
Pored ova dva osnovna modaliteta dijalize postoje još i hemofiltracija i hemodijafiltracija.

**Hemodijaliza (HD)** se sprovodi u dijaliznim centrima, najčešće tri puta nedeljno. Znatno ređe se sprovodi u kućnim uslovima. Tada su frekvencija i trajanje dijalize daleko fleksibilniji (38). Moguća je i noćna dijaliza, što podrazumeva dijalize 5 do 7 puta nedeljno u trajanju od 6 do 8 sati. Pokazalo se da je kod ovakvog sprovođenja HD klirens malih i velikih molekula veći, iako veći klirens nije signifikantno uticao na klinički ishod (39,40).



HD predstavlja ekstrakorporalnu metodu purifikacije krvi. U osnovi HD su tri fizička principa: difuzija, ultrafiltracija (konvekcija) i adsorpcija od strane dijalizne membrane. Transport čestica kod difuzije dešava se zbog postojanja razlike u koncentraciji čestica sa obe strane membrane, a čestice se kreću sa mesta veće na mesto manje koncentracije (slika 5) (41).

Transport čestica difuzijom je posledica Braunovog kretanja. Tokom takvog nasumičnog kretanja u rastvoru čestice se sudaraju sa semipermeabilnom membranom. Ukoliko je njihova veličina manja od veličine pora na membrani one prolaze kroz pore na njoj u rastvor sa druge strane membrane. Ovakav transport se odvija u oba pravca, sam pravac prolaska je u direktnoj vezi sa učestalošću sudara čestica sa membranom, što zavisi od njihove koncentracije u rastvoru. Tri faktora utiču na transport čestica kroz semipermeabilnu membranu: površina membrane, koncentracijski gradijent i difuzioni put. Razlika u koncentraciji čestice na različitim stranama membrane predstavlja koncentracijski gradijent. Ukoliko se veličina čestica približava promeru pora na membrani ili ga prevazilazi tada je membrana parcijalno ili kompletno nepropusna za tu česticu. Debljina i poroznost membrane su takođe karakteristike od kojih zavisi rezistencija same membrane prema transportu molekula (41).



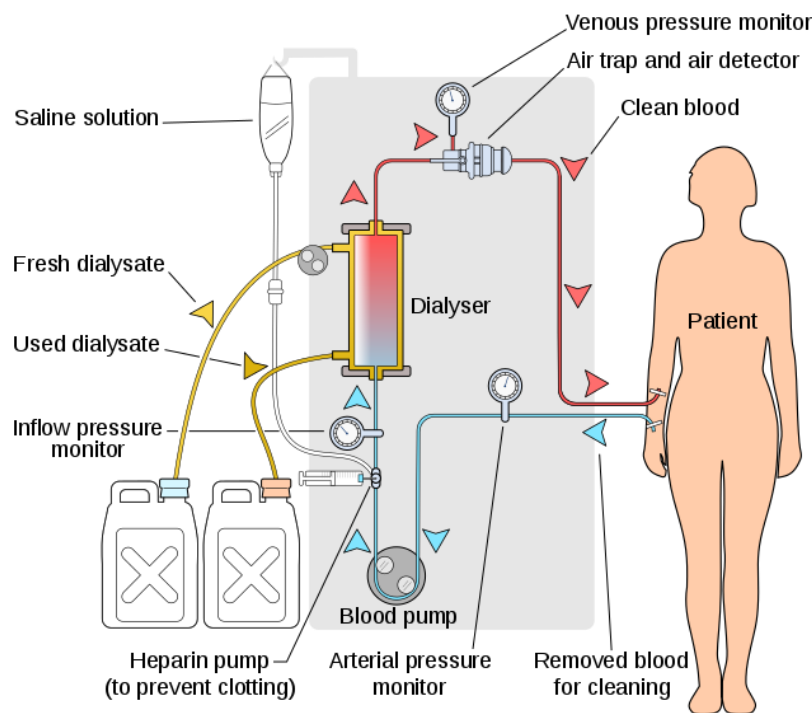
Slika 5. Semipermeabilna membrana, koja odvaja krv sa leve strane od dijalizne tečnosti sa desne strane, preuzeto sa Wikimedia Commons.

Ultrafiltracija (UF) ili konvekcija predstavlja filtraciju tečnosti koja sa sobom nosi rastvorene čestice kroz semipermeabilnu membranu (42). UF se odvija pod uticajem gradijenta

hidrostatskog i osmotskog pritiska između krvi i tečnosti za dijalizu. Stopa UF zavisi od ukupne razlike u pritiscima kao i permeabilnosti dijalizne membrane. Transmembranski pritisak predstavlja gradijent hidrostatskog pritiska koji omogućava ultrafiltraciju tečnosti kroz dijaliznu membranu. Pritisak u kompartmanu tečnosti za dijalizu je pod negativnim pritiskom u odnosu na pozitivni hidrostatski pritisak u kompartmanu za krv (42).

Permeabilnost membrane zavisi od debljine membrane i veličine pora na membrani. Izražava se pomoću koeficijenta ultrafiltracije (Kuf). Kuf predstavlja broj mililitara tečnosti na sat koji prođe kroz membranu za svaki mmHg gradijenta pritiska (42). Tokom HD se na membrani akumulira sloj proteina što vremenom dovodi do smanjenja propustljivosti (43).

Difuzija je glavni mehanizam uklanjanja uremijskih toksina iz krvi bolesnika tokom HD. Sa jedne strane dijalizne membrane protiče krv a sa druge tečnost za dijalizu, u kojoj se nalaze serumski elektroliti, dekstroza i pufer (bikarbonat ili acetat). Koncentracijski gradijent između krvi i dijalizne tečnosti je ono što pokreće difuziju. Veći gradijent podrazumeva i intenzivniji proces difuzije. Tečnost za dijalizu ne sadrži metaboličke nusprodukte, poput uree i kreatinina, te se zbog visokog koncentracijskog gradijenta upravo ove čestice lakše i brže kreću u smeru krv → dijalizna tečnost nego u suprotnom smeru. Održavanje visokih vrednosti koncentracijskog gradijenta omogućava kontinuirani protok krvi i tečnosti za dijalizu u suprotnim smerovima. Sam dijalizator je takođe bitan za eliminaciju uremijskih toksina, što podrazumeva površinu i debljinu membrane, broj i veličinu pora, vrstu korišćenog materijala i dizajn dijalizatora. Eliminacija uremijskih toksina je veća ukoliko su površina i broj pora veći, a dijalizator tako dizajniran da se ostvari maksimalan kontakt krvi sa tečnošću (slika 6) (44).



Slika 6. Shematski prikaz hemodijalize, preuzeto sa Wikimedia Commons.

Dok je difuzija odgovorna za uklanjanje čestica, višak tečnosti, koji se neminovno javlja u interdijaliznom periodu, uklanja se pomoću UF. Doprinos UF uklanjanju čestica u konvencionalnoj dijalizi je zanemarljiv. Dodavanje pufera u dijaliznu tečnost vrši se radi neutralizacije neisparljivih kiselina, koje se dnevno nagomilavaju u organizmu pacijenta sa ESRD u količini od 50 do 100 mEq i koje dovode do metaboličke acidoze. U upotrebi su dva pufera, acetat i bikarbonat. Zbog neželjenih dejstava acetata u vidu vazodilatacije, glavobolje i hipotenzije danas se uglavnom koriste bikarbonatni puferi koji nemaju ova neželjena dejstva (45,46).

Sama uremija je vrlo jasno definisana od strane Bergstroma kao “toksični sindrom izazvan teškom glomerularnom insuficijencijom povezan sa poremećajima tubularne i endokrine funkcije bubrega, a karakteriše ga retencija toksičnih metabolita, promene volumena i sastava telesnih tečnosti, kao i višak ili manjak različitih hormona” (47).

Da bi se neka supstanca proglasila uremijskim toksinom mora se hemijski identifikovati i kvantifikovati u biološkim tečnostima i njeni plazmatski nivoi moraju biti veći u odnosu na vrednosti kod zdravih osoba. Takođe je potrebno da je biološka aktivnost ove supstance dokazana

in vitro ili in vivo i da je povezana sa uremijskim simptomima, tj. da kada se koncentracija te supstance smanji dolazi do nestanka ili ublaženja simptoma (48).

Uremijski toksini se dele u 3 grupe:

- Čestice niske molekulske mase ( $< 500$  D)
  - Hidrosolubilni
  - Vezani za proteine
- Čestice srednje molekulske mase ( $500 - 12000$  D)
- Čestice visoke molekulske mase ( $> 12000$  D) (48)

U ove tri grupe spadaju stotine hidrofilnih i hidrofobnih jedinjenja, onih vezanih za proteine i slobodnih, jona i onih bez naelektrisanja, fenola, indola, hipurata, nusprodukata metabolizma nukleinskih kiselina, poliamina, gvanidino jedinjenja, urata i mioinozitol (1).

Eliminacija uree dijalizom nije ista kao i eliminacija drugih uremijskih toksina. Međutim, dokazano je da koncentracija uree u krvi i stepen njenog uklanjanja dijalizom pokazuju korelaciju sa morbiditetom i mortalitetom dijaliznih bolesnika (49). Zato se urea i dalje koristi za procenu kinetike ostalih uremijskih toksina male molekulske mase.

Eliminacija uree se procenjuje pomoću vrednosti indeksa  $Kt/V$ .  $Kt/V$  predstavlja količinu krvi u mililitrima koja biva očišćena od uree tokom jedne HD. Danas se smatra da bi  $Kt/V$  trebalo da bude veći od 1,2.  $Kt/V$  nije jedini parametar koji se koristi za procenu adekvatnosti HD, već se koriste i mnogi drugi (normalizovana stopa katabolizma proteina, serumski nivo beta-2 mikroglobulina, CRP-a, IL-6 i drugih markera inflamacije) (50). Zato ne treba smatrati da je dijaliza adekvatna samo ako su vrednosti  $Kt/V$  adekvatne, već bi trebalo da su ispunjeni i sledeći uslovi:

- Upotreba visoko-permeabilnih membrana radi bolje eliminacije uremijskih toksina veće molekulske mase
- Biokompatibilnost
- Dobra korekcija acidoze

- Dobra korekcija hiperfosfatemije
- Uspostavljanje homeostaze tečnosti i elektrolita
- Postizanje suve težine bolesnika
- Adekvatna korekcija anemije stimulatorima eritropoeze
- Adekvatan nutritivni status bolesnika
- Izbegavanje komplikacija dijalize (50)

**Bio(in)kompatibilnost** podrazumeva niz patofizioloških reakcija organizma na delove i komponente ekstrakorporalnog krvotoka (igle, krvne linije, dijalizator i tečnost za dijalizu) tokom hemodijalize. U ove složene reakcije između nebiološkog materijala i živog organizma spadaju alergijske reakcije, aktivacija sistema komplementa, koagulacije i kalikreina, disfunkcija granulocita, aktivacija monocita sa produkcijom proinflamatornih citokina, hipoksija tkiva, toksične reakcije i destrukcija formiranih krvnih elemenata. Ove reakcije su veoma bitne za nastanak hronične inflamacije koja vodi ka ubrzanjoj aterosklerozi, malnutriciji i amiloidozi, anemiji i konačno povećanom kardiovaskularnom mortalitetu (51).

**Hemofiltracija (HF)** je još jedan metod RRT ali koristi nešto drugačiji pristup u odnosu na HD. Ovde se takođe krv pumpa kroz dijalizator kao u HD, ali se ne koristi dijalizna tečnost. Ovde se zbog visokog gradijenta pritiska voda kreće kroz pore membrane veoma brzo i sa sobom povlači mnoge rastvorene supstance, uključujući i uremijske toksine veće molekulske težine, što je prednost u odnosu na HD. Supstituciona tečnost koja se uliva u ekstrakorporalni krvotok se koristi za nadoknadu soli i vode koje su odstranjene iz krvi tokom HF (52).

Isprva je interes za HF bio veliki jer se ogledala visokom hemodinamskom stabilnošću pacijenta i boljom eliminacijom uremijskih toksina srednje molekulske težine. Ubrzo je došlo do značajnog napretka u tehnici HD, te sada koristimo HD mašine sa mogućnošću kontrolisane i profilisane UF. Pojava ovih mašina, uz nemogućnost HF da obezbedi dovoljno visok Kt/V, kao i visoka cena i tehnička kompleksnost HF učinile su da se izgubi interes za ovu metodu kao intermitentni RRT modalitet za hroničnu upotrebu. Ipak HF i dalje postoji kao kontinuirana RRT metoda (CRRT) za bolesnike čija hemodinamska nestabilnost ne dozvoljava upotrebu klasične HD.

Tako HF i dalje živi u vidu kontinuirane veno-venske HF (CVVHF) za potrebe dijaliziranja bolesnika sa AKI u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL) (53).

**Hemodijafiltracija** (HDF) predstavlja kombinaciju HD i HF. Uvedena je u kliničku praksu da bi se optimizovala eliminacija uremijskih toksina kombinacijom difuzijskog (dijaliza) i konvektivnog (hemofiltracija) transporta. Pomoću kombinacije dva modaliteta moguće je uklanjanje znatno većeg spektra uremijskih toksina različitih molekulskih masa, čime se HDF približava funkciji prirodnog bubrega (54).

HDF je bazirana na tri principa: difuzija, ultrafiltracija (konveksija) i adsorpcija. Difuzija je najbitnija za transport malih molekula, dok je za uklanjanje uremijskih toksina veće molekulske mase potreban veći UF volumen i adekvatan koeficijent propustljivosti membrane. Efikasnost uklanjanja čestica konveksijom u HDF zavisi od ukupnog UF volumena i koeficijenta propustljivosti membrane za dijalizu. Količina konvektivnog transporta u HDF značajno je veća u odnosu na HD, a manja u odnosu na HF. Adsorpcija je kao treći princip uklanjanja čestica vezan za svojstva materijala same membrane za dijalizu (55).

Postoje off line HDF i on line HDF. Kod off line HDF supstituciona tečnost je komercijalni proizvod, prethodno zapakovan u posebne kese. On line HDF koristi supstitucionu tečnost koja se proizvodi u samoj dijaliznoj mašini. Supstituciona tečnost se u ovim mašinama proizvodi na dva načina: mešanjem vode podvrgnute reverznoj osmozi i elektrolitskog koncentrata ili regeneracijom ultrafiltrata krvi i njegovom reinfuzijom u cirkulaciju bolesnika (56). Glavne prednosti on line HDF su: poboljšanje klirensa uremijskih toksina male, a posebno veće molekulske mase, primena fiziološkog pufera (bikarbonat umesto acetata), mogućnost menjanja koncentracije bikarbonata i elektrolita u supstitucionoj tečnosti u skladu sa individualnim potrebama bolesnika, smanjenje tehničke kompleksnosti dijalizne procedure i smanjenje cene tretmana (56).

Hemodinamska nestabilnost je jedna od najčešćih komplikacija u dijalizi. Uklanjanje viška tečnosti iz organizma uz istovremeno očuvanje hemodinamske stabilnosti težak je zadatak, posebno kod starijih bolesnika i onih sa kardiovaskularnim oboljenjima. HDF odlikuje odlična hemodinamska stabilnost bolesnika, smanjenje stope akutnih intradijaliznih komplikacija kao što su arterijska hipotenzija i poremećaji srčanog ritma. Bolja stabilnost arterijskog krvnog pritiska tokom HDF kod starijih bolesnika, kao i kod bolesnika sa kardiološkim komorbiditetima dokazana je u nekoliko studija, u poređenju sa hemodijalizom (57). Ova stabilnost se postiže uprkos tome

što se tokom HDF uklanja mnogo veća količina tečnosti. Registruju se značajno veće vrednosti i manji padovi sistolnog krvnog pritiska tokom HDF standardnog trajanja, dok produženje HDF na 8 sati trajanja nije dovelo do dodatne stabilnosti (58).

Postoje još neke tehnike dijalize koje su manje u upotrebi kao što je biofiltracija - specijalna tehnika HDF koju karakteriše upotreba tečnosti za dijalizu bez pufera uz istovremenu infuziju sterilnog rastvora bikarbonata u vensku krvnu liniju (59).

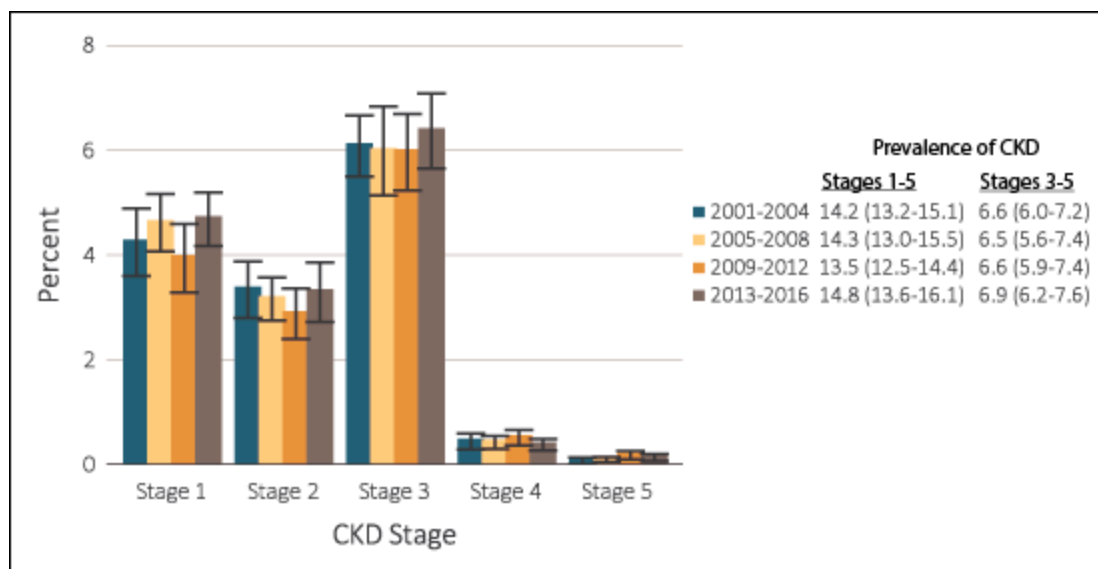
Tehnike dijalize koje su još u povoju a koje bi mogle da unesu revoluciju u ovom polju su nosivi veštački bubreg i bioarteficijelni bubreg. Nosivi veštački bubreg je i dalje glomazan aparat (težak oko 5 kg), što stvara psihološku barijeru u upotrebi, a karakteriše ga i problem kontinuirane antikoagulacije sa svim svojim rizicima (60). Bioarteficijelni bubreg, za razliku od nosivog veštačkog bubrega koji je fokusiran na nosivost, ima za cilj integraciju apsorptivne, metaboličke i endokrine funkcije renalnih tubulskih ćelija sa filtracionom funkcijom veštačkog bubrega. (61)

### **1.3. Epidemiologija hronične i terminalne bubrežne insuficijencije**

United States Renal Data System (USRDS) je jedan od najstarijih i najkompletnijih sistema prikupljanja podataka o populaciji sa CKD i ESRD, te ćemo se koristiti njihovim podacima da bismo dobili sliku rasprostranjenosti zdravstvenog problema CKD i ESRD (17). Studija Global Burden of Disease je CKD rangirala kao 19. vodeći uzrok izgubljenih godina života 2013. godine, dok je 1990. bila na 36. mestu na globalnom nivou (62).

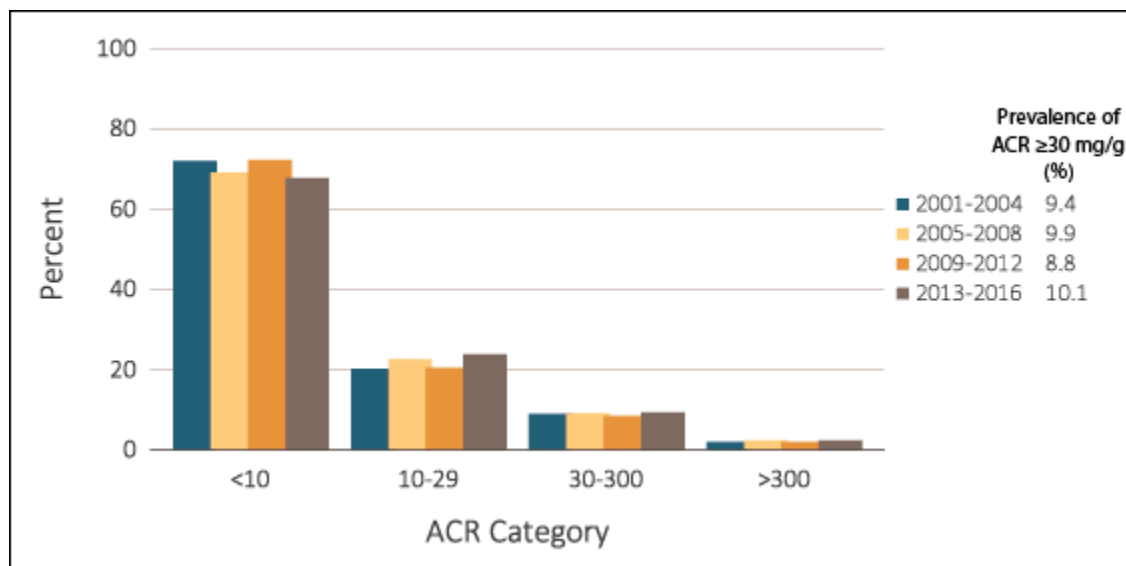
#### **1.3.1. Prevalenca hronične bubrežne insuficijencije**

Ukupna prevalenca CKD u SAD-u se povećala u periodu od 1988 do 2004. godine sa 12 na 14%, ali je od tada skoro nepromenjena i u periodu od 2013 do 2016. godine je iznosila 14,8%. Najveće povećanje prevalencije je bilo u grupi bolesnika sa CKD G3, sa 4,5 na 6,4 % u istom periodu. Prevalenca CKD G1 i G2 je porasla u istom periodu ali se u skorašnjem periodu vratila na nivo iz perioda 1988-1994 (Slika 7).



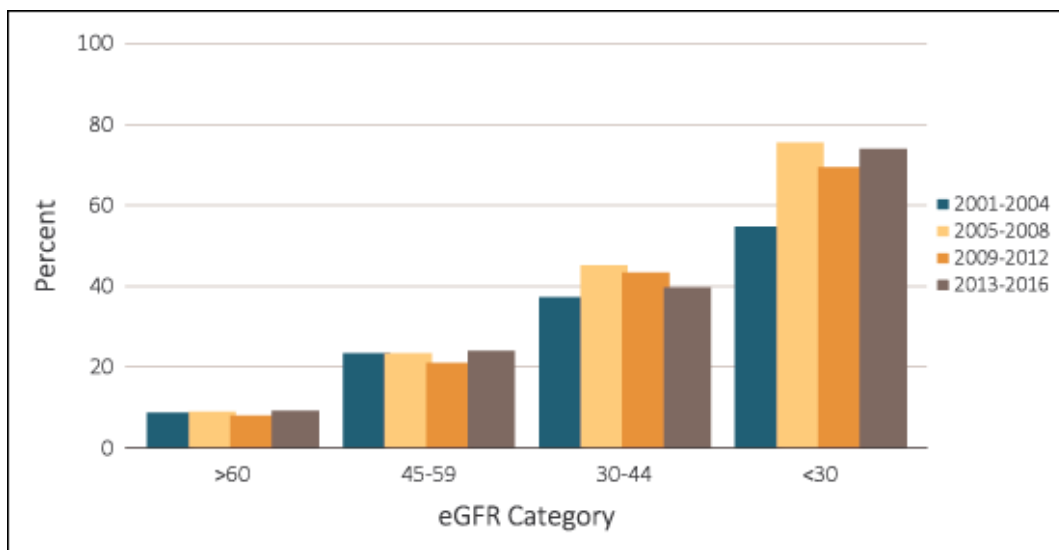
Slika 7. Prevalenca CKD u tri vremenska perioda od 2001. do 2016. u SAD, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

U periodu od 2013. do 2016. godine 8,6% ispitanika sa  $eGFR > 60 \text{ ml/min/m}^2$  je imalo neki vid albuminurije. Ova stopa se rapidno povećavala kako je opadala bubrežna funkcija na 9,4% kod CKD G2, 23,3% za CKD G3a i 39% za CKD G3b. Većina ispitanika sa CKD G4 imala je mikro ili makroalbuminuriju (73,3%) (Slike 8 i 9.).



Slika 8. Distribucija odnosa albumina i kreatinina u urinu među ispitanicima, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

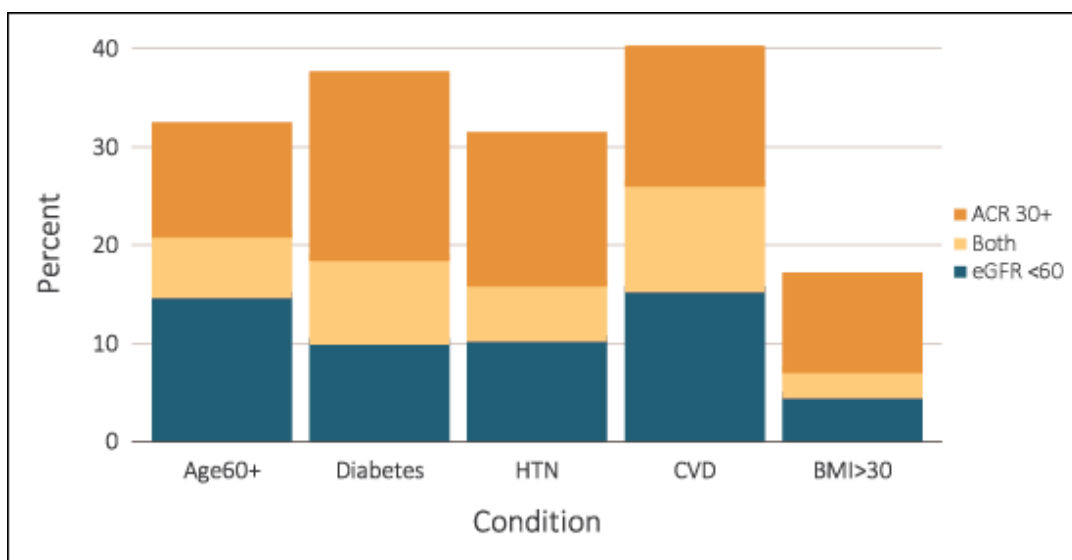




Slika 9. Procentualna zastupljenost bolesnika sa odnosom albumin/kreatinin > 30mg/g po stadijumima CKD prema eGFR, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

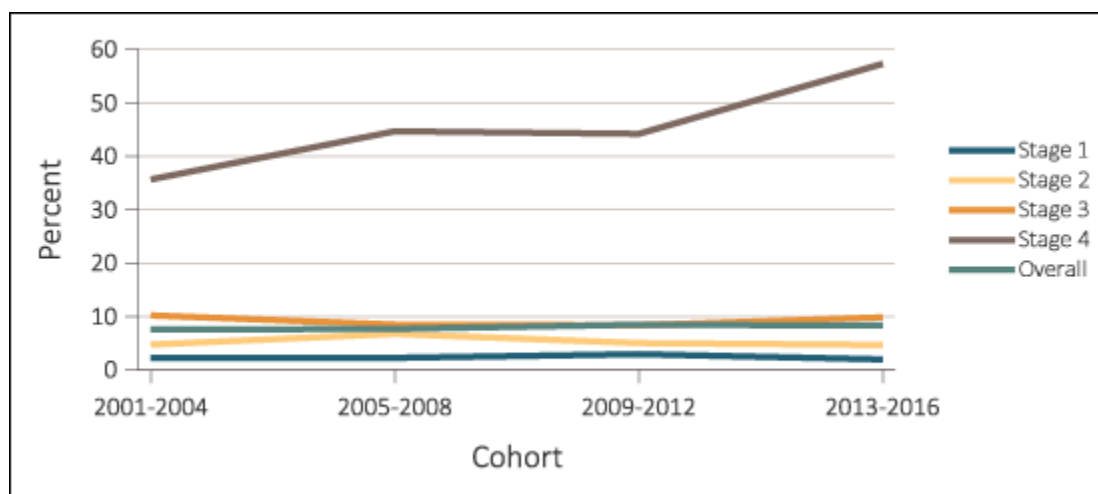
### 1.3.2. Komorbiditeti i faktori rizika

Starost, DM, HTA, kardiovaskularne bolesti (CVD) i veći indeks telesne mase (BMI) pokazuju asocijaciju sa CKD. Prevalenca CKD kod mlađih bolesnika ima trend rasta, dok je u padu u poslednjem periodu kod bolesnika starijih od 60 godina. Takođe prevalenca CKD je porasla kod bolesnika sa DM i gojaznošću, dok je pokazala pad kod bolesnika sa HTA i CVD (Slika 10).



Slika 10. Zastupljenost CKD po starosti i komorbiditetima, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

Pošto je CKD bolest indolentnog toka za očekivati je da određeni broj bolesnika nije ni svestan da boluje od CKD (Slika 11).



Slika 11. Procenat bolesnika različitih CKD stadijuma koji su znali za svoju bolest, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

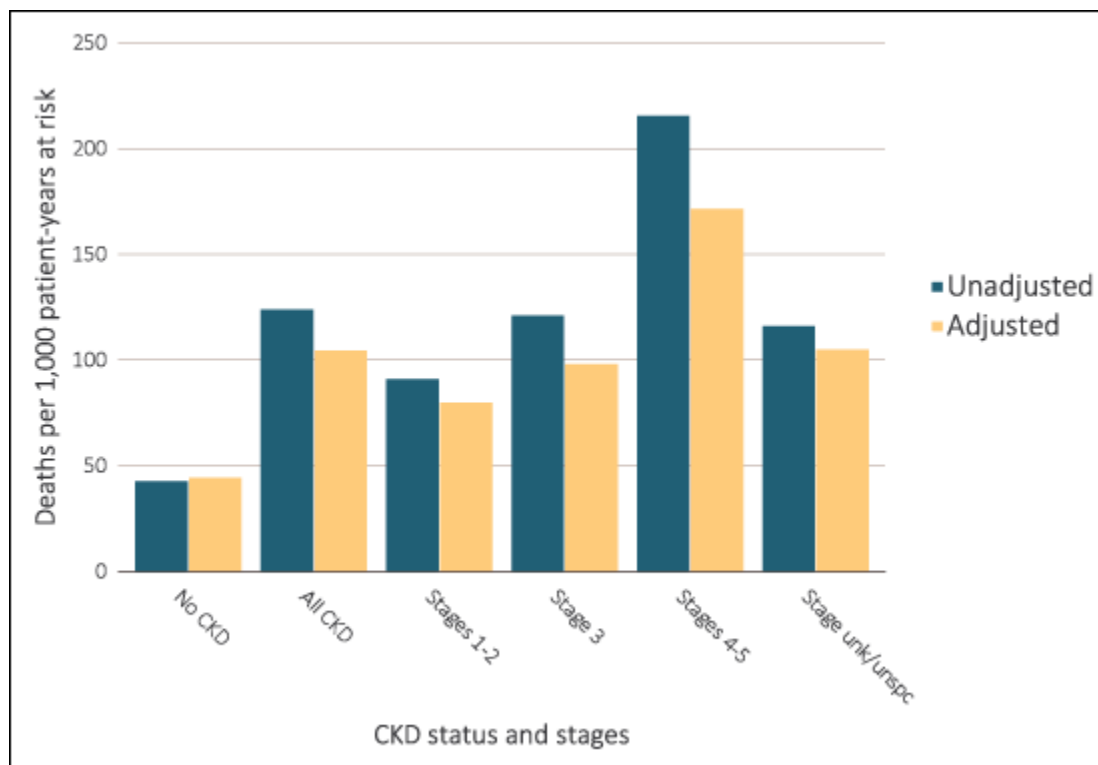
Uprkos dokazanoj štetnosti faktora rizika na progresiju bolesti i pojavu CVD, samo je nešto manje od polovine bolesnika sa CKD imalo ciljne vrednosti HbA1c (42%) i TA (48,8%) (17).

### 1.3.3. Morbiditet i mortalitet bolesnika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Prilagođene stope mortaliteta su više kod bolesnika sa CKD nego kod onih bez CKD (63). Istovremeno postojanje DM i CVD kod bolesnika sa CKD višestruko povećava bolesnikov rizik od smrti. Ovo ima klinički značaj jer polovina bolesnika nije adekvatno lečena od HTA i DM. Zbog toga su rana detekcija i aktivno lečenje veoma bitni u redukciji mortaliteta i morbiditeta u ovoj populaciji bolesnika. Stope hospitalizacije su takođe u porastu kako zbog CVD tako i zbog infekcija (64).

Neprilagođene stope mortaliteta kod bolesnika sa CKD su se prepolovile od 1995 do 2016. godine, sa 245/1000 pacijent-godina, na 122,6/1000 pacijent-godina. Za poređenje, neprilagođene stope mortaliteta kod populacije bez CKD su opale sa 55/1000 u 1995. godini na 41/1000 pacijent-godina u 2016. godini (17). Kada se ove stope prilagode godinama, polu, rasi i zdravstvenom statusu (ranijim hospitalizacijama i komorbiditetima) stopa mortaliteta u 2016. godini za bolesnike sa CKD se smanjuje na 111/1000 pacijent-godina, dok kod onih bez CKD prilagođavanje donekle povećava stopu, na 45/1000 pacijent-godina. Glavni doprinos ovoj razlici je starost, gde je

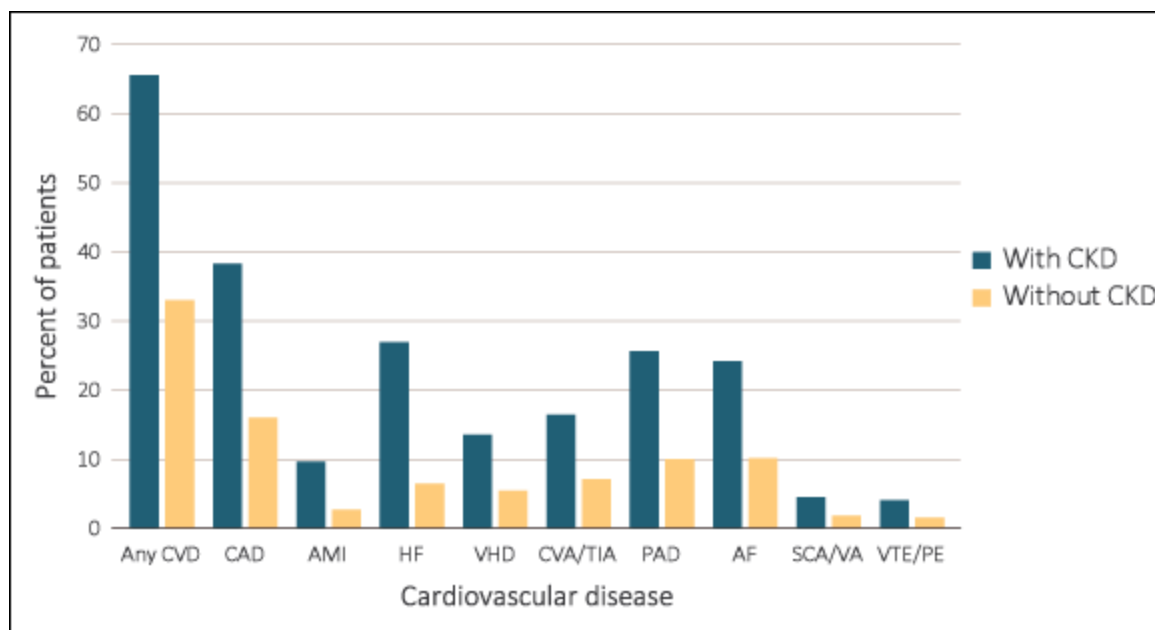
prosečna starost bila 78,4 godine kod ispitanika sa CKD, nasuprot prosečnoj starosti od 75,2 godine kod ispitanika bez CKD. Očekivano, neprilagođene stope mortaliteta su veće u višim stadijumima CKD, dok su prilagođene slične za CKD G1 do G3, i nešto više za CKD G4 i G5 (Slika 12). Nešto veća stopa mortaliteta se primećuje kod muškaraca sa CKD nego kod žena (17).



Slika 12. Neprilagođene i prilagođene stope mortaliteta po stadijumima CKD, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

### 1.3.4. Kardiovaskularni morbiditet, prevalence i ishodi

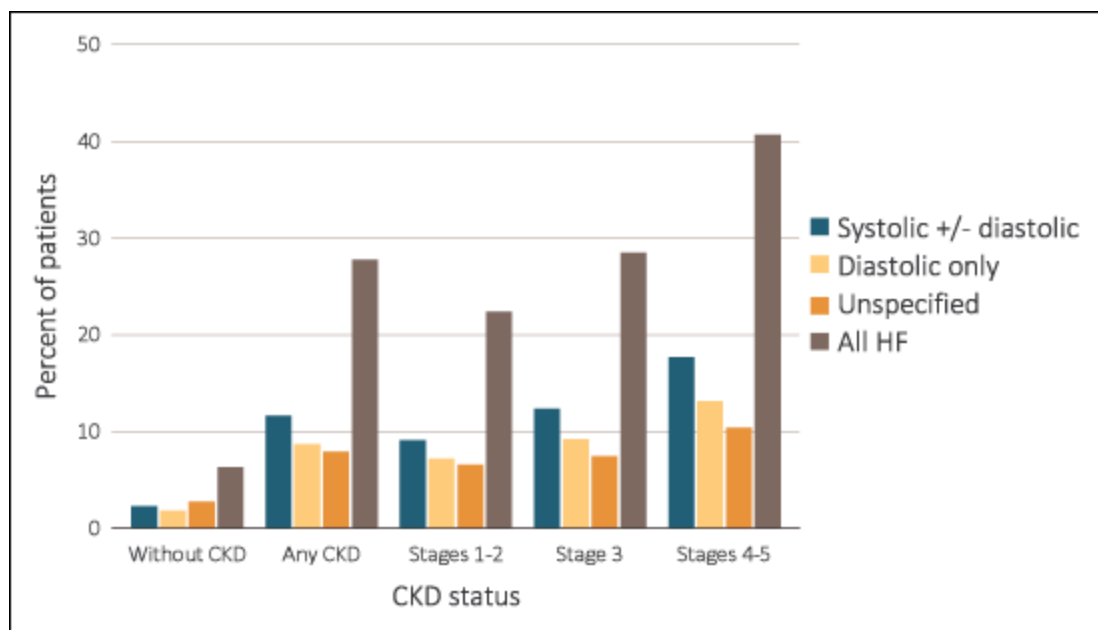
CVD je bitan komorbiditet kod bolesnika sa CKD. Bolesnici sa CKD imaju visok rizik obolevanja od CVD, a samo prisustvo CKD često komplikuje lečenje i prognozu CVD. Stariji bolesnici sa CKD imaju veće opterećenje CVD nego njihovi vršnjaci bez CKD. Stabilna aterosklerotska bolest srca, akutni infarkt miokarda, kongestivna srčana insuficijencija (CHF), periferna arterijska bolest (PAD), AF, naprasna srčana smrt i ventrikularne aritmije (SCA, VA) su češće kod bolesnika sa CKD starijih od 66, nego od onih bez CKD (Slika 13).



Slika 13. Zastupljenost CVD kod bolesnika sa CKD, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

Prisustvo CKD takođe pogoršava kratkoročno i dugoročno preživljavanje nakon CVD. Bolesnici sa CKD imaju lošije preživljavanje nakon svih gorenavedenih CVD u odnosu na one bez CKD, a isti obrazac važi i za preživljavanje nakon intervencija upotrebljenih u lečenju CVD. Tako je prilagođena stopa dvogodišnjeg preživljavanja nakon AMI bila 82% kod bolesnika bez CKD, dok je kod bolesnika sa CKD G1-2 bila 75%, a kod onih sa CKD G4 i G5 59%.

CHF je najčešća CVD povezana sa CKD, a njena prevalenca kod bolesnika sa CKD starijih od 66 godina iznosila je oko 26% u 2016. godini, što je znatno više u odnosu na prevalencu od 6% kod ispitanika bez CKD (Slika 14).



Slika 14. Zastupljenost sistolne, dijastolne i neodređene CHF kod bolesnika sa CKD, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

Sistolna CHF je bila učestalija nego dijastolna, a stopa učestalosti se povećavala sa pogoršanjem bubrežne funkcije. Stopa preživljavanja je bila niža u prisustvu CHF i kod bolesnika sa CKD i kod onih bez CKD. Prilagođena stopa dvogodišnjeg preživljavanja kod bolesnika sa CKD i CHF je iznosila 77,8% u poređenju sa 84,6% kod bolesnika sa samo CHF (17).

### 1.3.5. Troškovi lečenja hronične bubrežne insuficijencije

Lečenje CKD predstavlja značajan teret za svaki zdravstveni sistem, a troškovi lečenja pokazuju trend porasta. U SAD-u u 2016. godini troškovi lečenja ove grupe bolesnika porasli su za 23% u odnosu na prethodnu godinu i iznosili su 79 milijardi dolara. Uz dodatne 23 milijarde dolara potrošenih u lečenju ESRD ukupni troškovi lečenja bolesnika sa CKD predstavljali su 23% ukupnih troškova nacionalnog sistema zdravstvenog osiguranja Medicare za 2016. godinu. Iako su troškovi porasli u svim grupama, neke grupe bolesnika sa dodatnim komorbiditetima uz CKD imali su dodatno povećanje troškova lečenja. Tako su troškovi lečenja bolesnika sa CKD i DM porasli za 70,2%. Troškovi jednogodišnjeg lečenja po pacijentu u 2016. godini su se kretali od 17756 \$ (bolesnici sa CKD G1 i G2) do 26314 \$ (bolesnici sa CKD G4 i G5) (17).

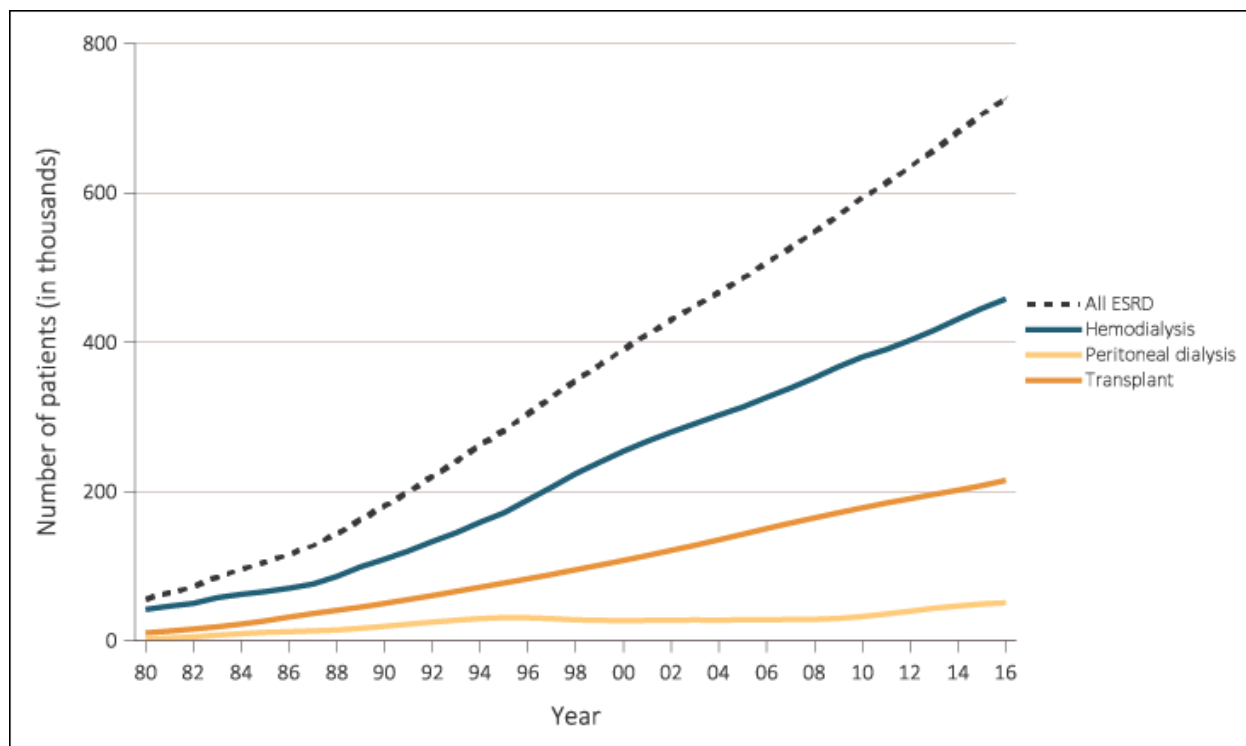
### **1.3.6. Incidenca terminalne bubrežne insuficijencije**

Nakon što je broj novoobolelih sa ESRD iz godine u godinu poslednje 3 decenije rastao, u 2011. godini ovaj broj je dostigao plato. Incidenca ESRD u SAD-u je počela naglo da raste 80-ih i 90-ih godina prošlog veka, sve do 2006. godine, od kada je u blagom padu. U 2016. godini incidenca CKD je iznosila 373,4/1000000. Incidenca ESRD među decom i odraslima od 20 do 44 godine starosti je nepromenjena poslednje 2 decenije. Incidenca ESRD među starijim od 44 godine, a naročito onima starijim od 65 godina je rasla godinama, do pre 10-ak godina, kada je došlo do stabilizacije incidence.

Incidenca ESRD uzrokovane DM i HTA je rasla od 1980. do 2010. kada je došlo do pada ovih stopa. Incidenca ESRD uzrokovane glomerulonefritisom je u opadanju od 1990. godine, dok je incidenca ESRD nastala zbog policistične bolesti bubrega nepromenjena u istom periodu.

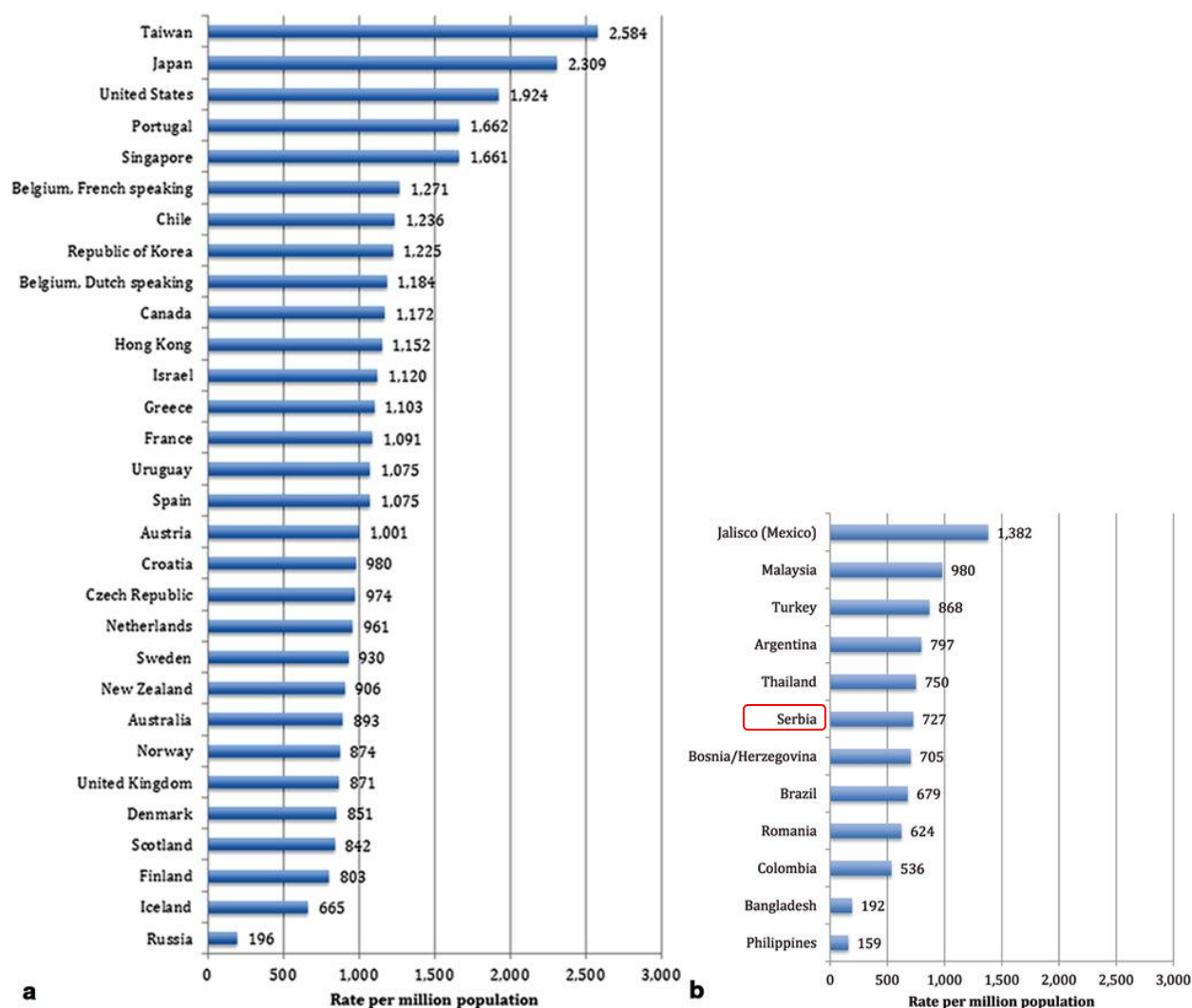
### **1.3.7. Prevalenca terminalne bubrežne insuficijencije**

U SAD-u je do 31. decembra 2016. godine registrovano 726331 slučajeva ESRD, što predstavlja porast od 3% u odnosu na 2015. godinu i 86% u odnosu na 2000. godinu. Prevalenca od 2160,7/milion stanovnika predstavljala je porast od 2,1% u odnosu na 2015. godinu i 61,9% u odnosu na 2000. godinu. Veličina prevalentne populacije na HD se povećala za 80,2% od 2000. do 2016. godine, dok se prevalentna populacija na PD povećala za 87,2% u istom periodu. Veličina populacije sa transplantiranim bubregom je porasla za 99,4% u istom periodu (Slika 15) (17).



Slika 15. Trend porasta prevalence ESRD, preuzeto iz USRDS Annual Data Report 2018.

Prevalencija ESRD nastavlja da raste u svim starosnim grupama, sa većim porastom u grupi bolesnika starijih od 45 godina. Sa skorašnjom stabilizacijom incidence ESRD, nastavak rasta prevalence ESRD najverovatnije ima za uzrok duže preživljavanje tih bolesnika. Povećana prevalenca CKD kao i bolje preživljavanje povezano je sa boljim lečenjem stanja koja dovode do CKD (DM i CVD) (65). Prevalenca ESRD takođe raste, najvećim delom zbog rastuće populacije starih i povećanja prevalence komorbiditeta DM i HTA. Visoka prevalenca se takođe može pripisati i većoj dostupnosti RRT, što delimično objašnjava i skok prevalence ESRD u zemljama u razvoju (Slika 16) (66,67).



Slika 16. Prevalenca ESRD u svetu 2011. godine, u a) zemljama visokog prihoda i b) zemljama niskog i srednjeg prihoda, preuzeto iz World Bank Data.

### 1.3.8. Incidenca i prevalenca bolesnika na terapiji zamene bubrežnih funkcija

U 2016. godini je 87,3% incidentne populacije započelo sa HD, 9,7% sa PD, dok je 2,8% dobilo transplantat bubrega pre započinjanja HD ili PD. Poslednje dve kategorije su bile češće kod mlađe populacije. Prevalencija bolesnika sa ESRD na HD iznosila je 63,1%, dok je 7% bilo na PD a 29,6% imalo funkcionalni transplantirani bubreg u 2016. godini. Procenat bolesnika na HD koji je koristio usluge dijaliznog centra bio je 98% dok je samo 2% bolesnika bilo na kućnoj HD (17).



Velika razlika u prevalenci ESRD između razvijenih zemalja i onih u razvoju posledica je neodgovarajućeg finansiranja programa RRT u zemljama u razvoju, dok je razlika u incidenci posledica različite etničke strukture (68).

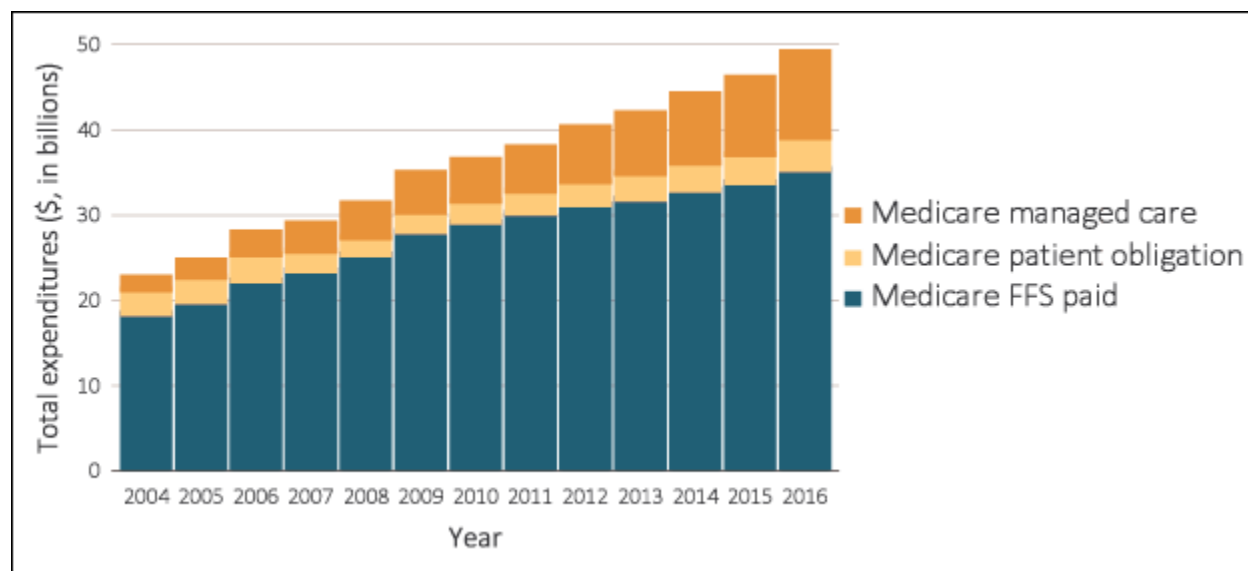
### **1.3.9. Mortalitet bolesnika sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom**

Stope ukupnog mortaliteta među bolesnicima sa ESRD nastavljaju da opadaju. U poslednje dve decenije prilagođene stope mortaliteta su pale za 29% od 2001. do 2016. godine. Stope mortaliteta kod bolesnika na HD su pale za 7% od 2001. do 2006. i za 19% od 2007. do 2016. godine. Kod bolesnika na PD mortalitet je opao za 20% od 2001. do 2006. godine i za još 22% od 2007. do 2016. godine. Među bolesnicima sa transplantiranim bubregom mortalitet je opao za 18% od 2001. do 2006. godine i za još 17% od 2007. do 2016. godine (17).

Ukupni mortalitet bolesnika starijih od 65 godina iznosio je 615/1000 pacijent-godina u drugom mesecu nakon započinjanja HD, a onda se smanjio na 278/1000 pacijent-godina u 12 mesecu nakon započinjanja HD. U istim periodima ukupni mortalitet za bolesnike mlađe od 65 godina iznosio je 200 odnosno 134/1000 pacijent-godina (17). Kardiovaskularni mortalitet je imao vrhunac u drugom mesecu po započinjanju HD, sa 163/1000 pacijent-godina u drugom mesecu po započinjanju HD, a onda se smanjio na 79/1000 pacijent-godina u 12. mesecu po zapčinjanu HD. Mortalitet zbog infekcije je bio najveći u 2. i 3. mesecu (35 i 38/1000 pacijent-godina) da bi se smanjio na 17/1000 pacijent-godina u 12. mesecu. U poređenju sa 2001. godinom stope smrtnosti tokom prve godine na HD su u 2011. godini smanjene za 19% (ukupni mortalitet). Došlo je do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta za 30%, i mortaliteta usled infekcije za 56% . S druge strane mortalitet usled drugih uzroka je porastao za 12% (17).

Uprkos poboljšanom preživljavanju na HD tokom godina, samo 54% bolesnika na HD i 65% bolesnika na PD prežive duže od 3 godine nakon pojave ESRD. Ovo jasno pokazuje da se radi o izuzetno vulnerabilnoj populaciji, u odnosu na opštu populaciju (17).

### 1.3.10. Troškovi lečenja terminalne bubrežne insuficijencije



Slika 17. Porast troškova lečenja ESRD u SAD

Ukupni troškovi lečenja bolesnika sa ESRD u SAD-u u 2016. godini porasli su za 4,6% u odnosu na 2015. godinu, i to sa 33,8 milijardi na 35,4 milijarde dolara (Slika 17) (17).

Sveobuhvatna briga o bolesnicima sa ESRD je veliki finansijski teret i veća prevalenca CKD vodi većim troškovima lečenja (69). Postoji jasna razlika između zemalja sa visokim prihodima i zemalja sa niskim prihodima u pogledu na dostupnost i prevalencu RRT. Ovo se odnosi na dostupnost opreme i osoblja bolesniku, kao i na njihovu cenu. Drugi faktori podrazumevaju edukaciju bolesnika, kao i adekvatnost životnog prostora za PD (68).

### 1.4. Suva težina i procena volumnog statusa bolesnika na hemodijalizi

Definicija suve težine konstatno se menja. Do sada su u upotrebi bile mnoge definicije suve težine. Krajem 60-ih suva težina je definisana kao težina pri kojoj postoji pad TA do hipotenzivnog nivoa tokom ultrafiltracije, a koji se ne može objasniti drugim očiglednim uzrocima. Tokom 80-ih definisana je kao ona izmerena težina na kraju dijalize, gde dalja redukcija težine ispod te vrednosti dovodi do simptoma hipovolemije ili šoka. Sredinom 90-ih suva težina se definisala kao težina na kraju dijalize sa kojom će pacijent ostati normotenzivan do sledeće dijalize, bez upotrebe antihipertenzivne terapije. Konačno, 2009. nova predložena definicija suve težine bila je da je to najniža postdijalizna težina koja se toleriše, a postiže se postepenim smanjenjem težine do one gde

postoje minimalni znaci ili simptomi hipovolemije ili hipervolemije (70). Kao što se vidi sve ove definicije su bile bazirane na arterijskoj tenziji kao lako merljivom, ali veoma nepreciznom pokazatelju volemije. Ubrzo potom počeli su pokušaji upotrebe određenih objektivnijih metoda u proceni volemijuskog statusa, odnosno suve težine.

Podrazumeva se da je prethodno potrebno proceniti da li je pacijent hipervoluman da bi se pokušalo postepeno smanjenje postdijalizne težine. Ipak ova procena kod bolesnika na HD nije nimalo jednostavna. Kliničke procene su se pokazale kao nedovoljno senzitivne, npr. prisustvo pedalnih edema se nije pokazalo kao senzitivno za detekciju hipervolemije kod bolesnika na HD (71).

U svakom slučaju postizanje suve težine je proces koji zahteva ponavljanje, i koji često izaziva neprijatne simptome tokom HD. Hipotenzija, vrtoglavica, grčevi, mučnina, povraćanje dovode do intervencije medicinskog osoblja, kao što su obustavljanje UF, infuzije fiziološkog rastvora i prerano obustavljanje HD. Ovi simptomi su mnogo češći kada se pokuša sa redukcijom suve težine kod bolesnika koji je klinički procenjen kao hipervoluman, a zapravo nije to bio. Ovo je bio povod za razvoj više novih metoda određivanja volumnog statusa bolesnika na HD.

Adekvatan bilans tečnosti je važan u prevenciji hipo- i hipervolemije kod pacijenata na HD. Dobra procena stanja volemije je značajna budući da i hipovolemija i dugotrajna hipervolemija uzrokuju brojne klinički značajne komplikacije i znatno povećavaju mortalitet ovih bolesnika (72). Višak tečnosti se uklanja UF-om do pacijentove „suve težine“ koja, kao što je rečeno, predstavlja klinički utvrđenu najnižu telesnu težinu koju pacijent podnosi bez simptoma hipo- i hipervolemije u toku HD (73).

Hipovolemija se najčešće manifestuje intradijaliznom hipotenzijom. Intradijalizna hipotenzija podrazumeva pad sistolnog krvnog pritiska  $\geq 20$  mmHg ili pad srednjeg krvnog pritiska  $\geq 10$  mmHg, kao i simptome hipoperfuzije organa koji zahtevaju intervenciju dijaliznog osoblja u vidu redukcije stope UF, infuzije fiziološkog rastvora, albumina, manitola ili postavljanje pacijenta u ležeći položaj (74). Intradijalizna hipotenzija komplikuje oko 15 do 30% svih hemodijaliznih tretmana, a kod manjeg broja pacijenata javlja se u više od 50% tretmana (74). Pacijenti koji su doživljavali intradijalizne hipotenzivne epizode u više od 35% dijaliza imali su lošije preživljavanje i češće i duže hospitalizacije nego pacijenti bez hipotenzije (75). Intradijalizna hipotenzija je asocirana sa povećanim ukupnim mortalitetom (hazard ratio (HR): 1,07),

povećanom incidencom infarkta miokarda (HR: 1,20), povećanim brojem hospitalizacija zbog srčanog popuštanja (HR: 1,13) i značajnim neželjenim kardiovaskularnim događajima (infarkt miokarda + inzult + kardiovaskularni mortalitet) (HR: 1,10) (76).

Hipervolemija se, sa druge strane, manifestuje visokim interdijaliznim prinosom, auskultatornim nalazom pukota nad bazama pluća, pojavom perifernih edema i arterijskom hipertenzijom. Nažalost ni specifičnost ni senzitivnost ovih simptoma i znakova nije visoka (77). Dokazano je da je klinički pregled nefrologa bio manje senzitivan u detekciji hipervolemije u odnosu na veštačke neuralne mreže, jedan vid veštačke inteligencije (78). Sve ovo predstavlja problem kada se zna da komplikacije hipervolemije uključuju i hipertrofiju miokarda leve komore, srčanu slabost, plućnu hipertenziju i plućni edem. Interdijalizna hipertenzija se definiše kao srednji sistolni pritisak  $\geq 135$  mmHg i/ili srednji dijastolni pritisak  $\geq 85$  mmHg tokom 44-časovnog holter monitoringa kada pacijent nije na HD. Prisutna je kod 82% bolesnika na hemodijalizi. Iako je 89% bolesnika primalo terapiju za hipertenziju, 38% nije dostiglo ciljne vrednosti krvnog pritiska (79). Intradijalizna hipertenzija je drugačiji entitet od interdijalizne i podrazumeva povećanje krvnog pritiska u toku same dijalize i ima još snažniju asocijaciju sa hipervolemijom (80). Redukcija suve težine je prvi korak u terapiji hipertenzije kod pacijenata na HD. Ova mera nije bez rizika. Ukoliko nismo adekvatno procenili volumni status bolesnika, tj. ukoliko smo ga precenili rizikujemo nastanak hipovolemije, sa svojim komplikacijama. Te komplikacije uključuju intradijaliznu hipotenziju, trombozu vaskularnog pristupa i ubrzano smanjenje rezidualne bubrežne funkcije, a svi ovi događaji su povezani sa lošijim kvalitetom života i lošijom prognozom (79).

Kardiomiopatija kao sledeća komplikacija hipervolemije nastaje zbog hroničnog opterećenja volumenom, opterećenja pritiskom i delovanjem nehemodinamičkih faktora povezanih sa CKD, koji uključuju aktivaciju renin angiotenzin sistema, oksidativni stres, inflamaciju i stimulaciju profibrogenih faktora (81,82). Od svih pacijenata na HD njih 80% ima bolest srca, i to ishemijsku bolest srca (39%), kongestivnu srčanu slabost (40%), aritmije (31%) i druge srčane bolesti (63%) (83). Plućna hipertenzija u sklopu slabosti levog srca javlja se kod 72% bolesnika na HD (84). Pacijent na HD ima 10 do 20 puta veći kardiovaskularni mortalitet u odnosu na opštu populaciju (100 puta ukoliko je mlađi 45 godina). Zato ne možemo procenu stanja volemije prepustiti samo kliničkoj proceni, naročito ako znamo da jedan deo pacijenata sa hipervolemijom može biti bez simptoma (85).

Ni priručnici o dijalizi često ne posvećuju dovoljno mesta proceni suve težine. Poznati Nisensonov „Priručnik dijalizne terapije“ od ukupno 1500 stranica proceni suve težine posvećuje samo par pasusa, konačno zaključujući da je „većina opisanih tehnika nepraktična, te nefrologu ostaje samo da se pouzda u sopstveno iskustvo i kliničku procenu u određivanju suve težine pojedinačnog dijaliznog pacijenta“ (86).

Svaka dodatna informacija o stanju volemije pacijenta ipak doprinosi boljem sagledavanju ukupnog stanja pacijenta, omogućavajući korekcije parametara dijalize sa ciljem postizanja euvolemije. Ovo još više dolazi do izražaja kada znamo da pacijent bez hipertenzije, bez perifernih edema i bez patološkog auskultatornog nalaza na plućima i dalje mogu biti „u višku“ tj. mogu imati ozbiljnu hipervolemiju. Ova hronična hipervolemija će kad-tad dovesti do kardiovaskularnih komplikacija, te novi metodi procene stanja volemije i te kako mogu biti korisni u prevenciji odnosno odlaganju istih.

Kako i hipo- i hipervolemija povećavaju kardiovaskularni morbiditet i mortalitet, a klinički pregled nam ne daje precizne informacije o volumnom statusu bolesnika, pokušano je da se nekim metodama dopuni procena samog pregleda. Inicijalno te metode nisu bile ništa senzitivnije, što je neke autore navelo da savetuju da se bolesnik održava u jednoj blagoj, dozvoljenoj hipervolemiji kako bi se izbegle intradijalizne komplikacije hipovolemije (87). U međuvremenu su se ipak pojavile specifičnije i senzitivnije metode, te ovu preporuku treba uzeti sa rezervom, naravno ukoliko su nam neke od ovih metoda dostupne.

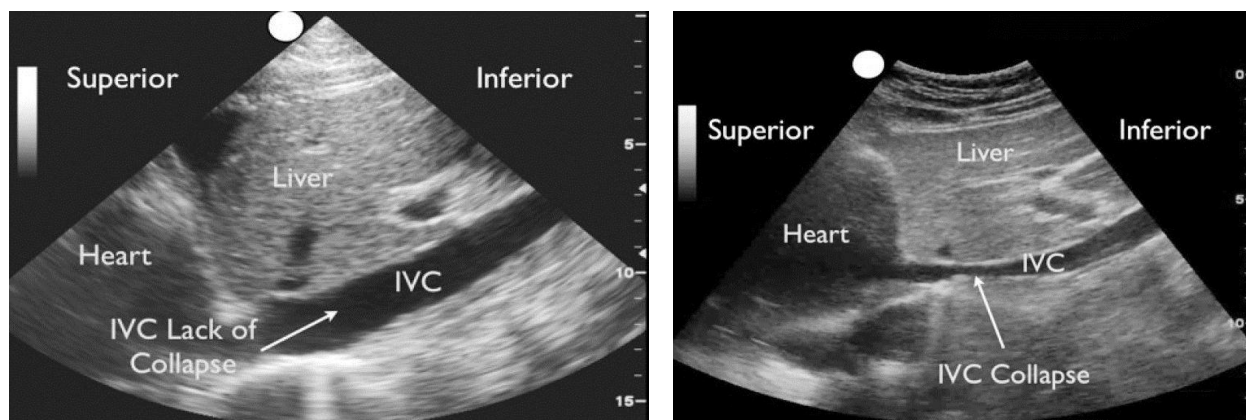
Metode koje se najčešće upotrebljavaju su analiza bioelektrične impedanse (BIA), metode kontinuiranog monitoringa volumena, ultrazvučno određivanje dijametra donje šuplje vene (UZ IVC), ehokardiografija (EHO) i određivanje B tipa natriuretskog peptida (BNP) i njegovog N-terminalnog prohormona (NT-proBNP) u krvi (88).

**BIA** je metoda određivanja telesnog sastava koja se zasniva na merenju električne impedanse, tj. otpora koje tkivo pruža električnoj struji koja kroz njega prolazi. Ovom metodom moguće je proceniti ukupnu vodu tela (TBW), pomoću koje se procenjuje telesna masa bez masti i izračunava udeo telesne masti (89). Upotreba u službama HD počinje 90-ih godina prošlog veka (90). Ukoliko se koristi samo jedna frekvenca naziva se bioimpedantna analiza, a ako se koristi više frekvencija naziva se bioimpedantna spektroskopija. Obe metode su našle primenu u proceni suve telesne težine kod pacijenata na HD (89).

Postoji više različitih tehnika, od onih jeftinijih čije rezultate je teško tumačiti do onih koji nam daju tražene vrednosti TBW i intra- i ekstracelularne tečnosti, ali su ovi aparati značajno skuplji (91). Zbog cene samog aparata, kao i postojanja potrošnog materijala (elektrode koje se stavljaju na pacijenta) ove metode nisu pogodne za rutinsku upotrebu u svim službama HD u našoj zemlji. Takođe, metaanalize novijeg datuma nisu utvrdile da korekcije suve težine na osnovu BIA dovode do smanjenja kardiovaskularnog mortaliteta (92).

#### 1.4.1. Ultrasonografija donje šuplje vene

Donja šuplja vena (IVC) je najveća vena u ljudskom organizmu. Ona pokazuje varijacije u dijametri pri disanju, gde se u inspirijumu dijametar IVC smanjuje (slika 18). U stanjima dehidracije se dijametar smanjuje, dok se pri nishodnoj okluziji (tamponada) ili opterećenju volumenom (CHF) povećava. Interesovanje za UZ IVC počelo je najpre u JIL. Pregled je sam po sebi jeftin, jednostavan, neinvazivan, brz i lako se može ponoviti. Procenjuje se debljina vene i računa se maksimalni dijametar IVC (IVCDmax), izračunava se indeks kolapsibilnosti IVC (CCI) (93).



Slika 18. UZ IVC; levo široka, nekolapsibilna IVC, desno kolabirana IVC, preuzeto sa [emcrit.com/isepsis](http://emcrit.com/isepsis) 2017.

Nažalost, literatura nije bila jednoglasna u proceni da li se UZ IVC može koristiti u određivanju volumnog statusa bolesnika u JIL. Agarwal i sar. su 2012. godine sprovedi metaanalizu gde su utvrdili da je dijametar IVC signifikantno niži kod bolesnika sa potvrđenom hipovolemijom (šok). Takođe su pokazali da se dijametar IVC signifikantno povećao nakon što su pacijenti dobili bolus fluida (94). Studije Sefidbakta i sar., Viksa i sar. i Janagave i sar. su pokazale da dimenzije IVC manje od 0,9 cm koreliraju sa postojanjem šoka (95-97). Serijskim merenjem dijametra IVC

dokazano je da se dijametar povećava nakon nadoknade tečnosti, a ukoliko nakon nadoknade ostane manji od 0,9 cm šokno stanje i dalje perzistira kod bolesnika (98). Većina studija je izvedena na bolesnicima na mehaničkoj ventilaciji (99).

Blehar i sar. pokazali da se CCI može koristiti i kod bolesnika koji su u polusedećem položaju. U njihovoj studiji vrednosti CCI manje od 15% su ukazivale na postojanje CHF (100). Studije Nagdeva i sar. i Kirčera i sar. su ukazale da se UZ IVC može koristiti i kod bolesnika sa spontanim disanjem, te da CCI veći od 50% ukazuje na centralni venski pritisak (CVP) manji od 8 mmHg, dok CCI manji od 50% ukazuje na CVP veći od 10 mmHg (101,102).

Dosta studija je pokazalo da UZ IVC može da se koristi za procenu odgovora pacijenta na nadoknadu tečnosti, mada Lanspa i sar. i Miler i sar. nisu uspeli da dokažu da CCI može pouzdano da predvidi odgovor na bolus tečnosti kod bolesnika koji spontano dišu (pozitivna prediktivna vrednost 72%) (103,104). Kako su velike promene u volumnom statusu karakteristika pacijenata na HD, opravdano je mišljenje da će ista metoda moći da se primeni i kod ove populacije.

Kaptein i sar. su pokazali da se CCI može koristiti kao prediktor hemodinamske stabilnosti i tolerancije UF između 0,5 i 2 L kod kritično obolelih bolesnika na HD (105). Predijalizno se registruju širi dijometri IVC, sa odsustvom ili redukcijom respiratornih varijacija dijametara, dok se nakon HD registruju smanjenja ovih dijametara i povećanje indeksa kolapsibilnosti. Ova smanjenja dijametara koreliraju sa UF i redukcijom telesne težine nakon HD (94,106).

#### **1.4.2. Ehokardiografija**

EHO je metoda koja se primarno ne koristi za određivanje volumnog statusa, Pojedinačno parametri koje dobijamo pomoću EHO-a ne mogu nam ukazati da li je pacijent euvoluman ili ne. Ipak postoje parametri koji koreliraju sa volumnim statusom i pokazuju redukciju nakon HD. To su, između ostalih, dijametar i volumen leve pretkomore, volumen leve komore na kraju sistole i dijastole, ejekciona frakcija, brzine mitralnog protoka (E i A talas), njihov odnos (E/A) (107,108). Određivanje dijametara leve pretkomore je deo rutinskog ehokardiografskog pregleda i pokazano je da se menja sa promenom volumena. Šta više, pokazano je da dijametar leve pretkomore korelira sa fatalnim i nefatalnim kardiovaskularnim događajima kod pacijenata na hroničnom programu HD. Ipak, dijametar leve pretkomore nije bio prediktor redukcije krvnog pritiska kod hipertenzivnih dijaliznih bolesnika (82,83).

### 1.4.3. Kontinuirano praćenje volumena

Ovo je metoda određivanja cirkulišućeg volumena, koja se bazira se na kontinuiranom merenju hematokrita tokom HD. I ova metoda počinje da se koristi 90-ih godina prošlog veka (109). Posebni uređaji optičkom metodom mere hematokrit tokom HD i alarmiraju u slučaju naglog porasta hematokrita, što ukazuje na hemokoncentraciju i hipovolemiju. Ova metoda ne određuje ukupni volumen, već samo deo volumena u cirkulaciji. Daje osoblju i lekaru informacije na osnovu kojih mogu da preveniraju simptomatske epizode hipovolemije. Ovakav sistem takođe zahteva skupu opremu (110).

### 1.4.4. Natriuretski peptidi

Grupa natriuretskih peptida sastoji se od tri strukturno slična hormona, koji dele istu prstenastu strukturu od 17 aminokiselina. Atrijalni natriuretski peptid (ANP) i B-tip natriuretskog peptida (BNP) potiču iz miokardnih ćelija, a C-tip natriuretskog peptida (CNP) je endotelnog porekla. Sva tri peptida se sekretuju u nastojanju da koriguju vazokonstriktorne, antidiuretske, antifibrotičke efekte i efekte retencije natrijuma uzrokovane neurohumoralnim disbalansom (111). Natriuretski peptidi ispoljavaju svoje dejstvo vezivanjem za receptore visokog afiniteta, najčešće lociranih na endotelnim ćelijama, vaskularnim glatkim mišićnim ćelijama i drugim ciljnim ćelijama. Postoje tri različita tipa receptora za natriuretski peptid (NPR). NPR A, NPR B i NPR C su identifikovani u tkivima sisara. NPR A se najčešće nalazi u velikim krvnim sudovima, dok se NPR B nalazi u mozgu. Oba tipa receptora se takođe nalaze u nadbubrežnim žlezdama i bubrezima (112).

B-tip natriuretskog peptida naziva se i moždani (Brain)<sup>1</sup> natriuretski peptid. U pitanju je polipeptid sastavljen od 32 aminokiseline koga sekretuju miociti srčanih komora kao odgovor na prekomerno istezanje (111,112).

BNP se izlučuje zajedno sa biološki neaktivnim N-terminalnim fragmentom (NT-proBNP) sastavljenim od 76 aminokiselina. BNP se vezuje i aktivira NPR A i u manjoj meri za NPR B (113). Poluživot BNP-a je dvostruko duži od ANP-a, dok je poluživot NT-proBNP-a još duži, što

---

<sup>1</sup> BNP je dobio to ime jer je inicijalno otkriven u ekstraktu svinjskog mozga, iako se kod ljudi sintetise u srčanim komorama



ih čini povoljnijim za dijagnostička laboratorijska testiranja (114). Oba peptida se sekretuju u krv u ekvimolarnim količinama (115).

Fiziološki efekti BNP-a su slični efektima ANP-a i uključuju smanjenje sistemskog vaskularnog otpora i centralnog venskog pritiska, kao i povećanje natriureze (112). Na taj način dolazi do posledičnog smanjenja cirkulišućeg volumena, što smanjuje sistemski krvni pritisak i postopterećenje, i time povećava minutni volumen, delimično i zbog povećanja ejekcione frakcije (115). Biološka aktivnost BNP-a uključuje stimulaciju natriureze, vazorelaksaciju, inhibiciju sistema “renin – angiotenzin – aldosteron” kao i inhibiciju simpatičkog nervnog sistema, inhibiciju fibroze i poboljšanje relaksacije miokarda (116).

Nivoi BNP-a /NT-proBNP-a u cirkulaciji su najčešće veoma niski kod zdravih pojedinaca. Kao odgovor na opterećenje zidova miokarda volumenom ili pritiskom, aktivira se BNP gen u kardiomiocitima. Ova aktivacija rezultuje produkcijom intercelularnog prekursorskog propeptida. (117). Iako se oslobađaju u odnosu 1:1, izmereni nivo NT-proBNP-a je veći od BNP-a, delimično zato što NT-proBNP ima duži poluživot od oko 120 minuta, dok BNP ima poluživot od 20 minuta (116,117).

Za razliku od BNP-a, NT-proBNP se ne vezuje za NPR, niti ga razgrađuju neutralne endopeptidaze. NT-proBNP se razgrađuje u različitim organima, uključujući koštano tkivo, jetru i bubrege. Mišljenje da je klirens NT-proBNP-a više zavistan od bubrežne funkcije nije ispravno, pošto im je bubrežni klirens jednak. Nivoi BNP-a i NT-proBNP-a su povišeni u srčanoj insuficijenciji i dobro koreliraju sa opterećenjem zidova komora i težinom srčanog popuštanja (116,117). Multicentrične studije „Breathing Not Properly“ i „Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department“ pokazale su da nivoi natriuretskih peptida omogućavaju dijagnozu ili isključenje akutne dekompenzovane srčane insuficijencije preciznije nego klinička procena, naročito kada postoji dijagnostička nedoumica (116). Kada se dodaju opsežnoj kliničkoj proceni, BNP i NT-proBNP su korisni u proceni srčane dekompenzacije i upotreba ova dva markera se preporučuje u aktuelnim vodičima kliničke prakse za procenu srčanog popuštanja, pogotovo u trenucima kada postoji dijagnostička nesigurnost (116).

Povišeni nivoi natriuretskih peptida pokazuju moćnu asocijaciju sa prisustvom CHF, ali ipak ne postoji vrednost koja je 100% dijagnostička. I BNP i NT-proBNP mogu biti povišeni u mnoštvu drugih stanja. Insuficijenciju desnog srca, valvularne bolesti i aritmije kao što su atrijalna

fibrilacija mogu da dovedu do povećanih vrednosti NP u krvi, dok gojaznost može da smanji koncentracije NP, čak i kada istovremeno postoji CHF (116).

Kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom slabošću nivoi BNP-a, a naročito NT-proBNP-a su mnogo viši nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom. B tip natriuretskog peptida i njegovi metaboliti se normalno izlučuju bubrežima. Ipak smanjeni bubrežni klirens nije jedini razlog primetno povišenih nivoa koji se vide kod pacijenata sa ESRD. Nekoliko faktora, kao što su komorbiditet, tip dijalizatora, ukupna telesna voda, ekstracelularna voda, vrednost ultrafiltracije, rezidualna bubrežna funkcija, promene krvnog pritiska i lekovi mogu da utiču na nivo NP-a u cirkulaciji kod pacijenata sa ESRD (118,119).

Povišeni nivoi NT-proBNP-a i BNP-a su prisutni kod skoro svih pacijenata na hroničnom programu HD. Nivoi oba NP delimično zavise od prisustva i težine strukturnog oboljenja srca, stepena hipervolemije ali i od faktora kao što je tip dijalizne membrane koji se koristi za HD (118,119).

Promene nivoa BNP-a i NT-proBNP-a tokom dijalize odražavaju klirens ovih markera zavisno od membrane koja se koristi. Ipak, BNP i NT-proBNP su markeri mase i funkcije leve komore i funkcionišu kao markeri volumenskog statusa u ovoj populaciji pacijenata. Oba biomarkera su nezavisni prediktori ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta kod pacijenata na hemodijalizi (120).

**BNP** je polipeptid koji luče miociti komora kao odgovor na njihovo rastezanje. Povišeni nivoi BNP-a se registruju kod 100% pacijenata na hroničnim programu HD i smanjuju se nakon svake dijalize, za oko 20 do 40% (119,121). Ovo smanjenje može da se objasni povećanim dijaliznim klirensom BNP-a ali i boljom kontrolom volumena, posledičnim smanjenjem rastezanja zidova leve komore i smanjenom sekrecijom BNP-a (121). Prema nekim autorima postdijalizna redukcija BNP-a korelira sa UF, kao i sa redukcijom telesne težine nakon HD, kao i sa distribucijom tečnosti procenjenom pomoću bioimpedanse (122). Drugi autori nisu uspeali da dokažu ovu povezanost (121). Najverovatnije je da povećani nivoi cirkulišućeg BNP-a i NT-proBNP-a kod pacijenata na hroničnom programu HD i njihova redukcija nakon HD ukazuju da su BNP i NT-proBNP kompozitni markeri hipervolemije, sistolne disfunkcije i hipertrofije leve komore (121). Dokazano je da su povećani nivoi BNP-a i NT-proBNP-a pouzdani prediktori ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (121). Odabrali smo BNP umesto NT-proBNP-a jer NT-

proBNP zbog veće molekulske mase (8,5 kDa) pokazuje porast nakon HD sa niskoprotočnim (low-flux) filterima, dok se BNP sa svojom molekulskom masom od 3,5 kDa isto ponaša i kod visokoprotočnih (high-flux) i niskoprotočnih filtera (123).

### **1.5. Ultrazvuk pluća**

Ultrazvuk se dugo smatrao neadekvatnom metodom za pregled i procenu struktura grudnog koša. Razlog za ovo je bila je činjenica da vazduh kao sadržaj grudnog koša onemogućava, odnosno značajno otežava prodor ultrazvučnih talasa kroz plućni parenhim. Ovakvo mišljenje trajalo je do 90-ih godina prošlog veka kada je Daniel Lihtenštajn objavio svoja zapažanja o upotrebi ultrazvuka u JIL (124). Isti autor je i definisao 7 principa ultrazvuka pluća.

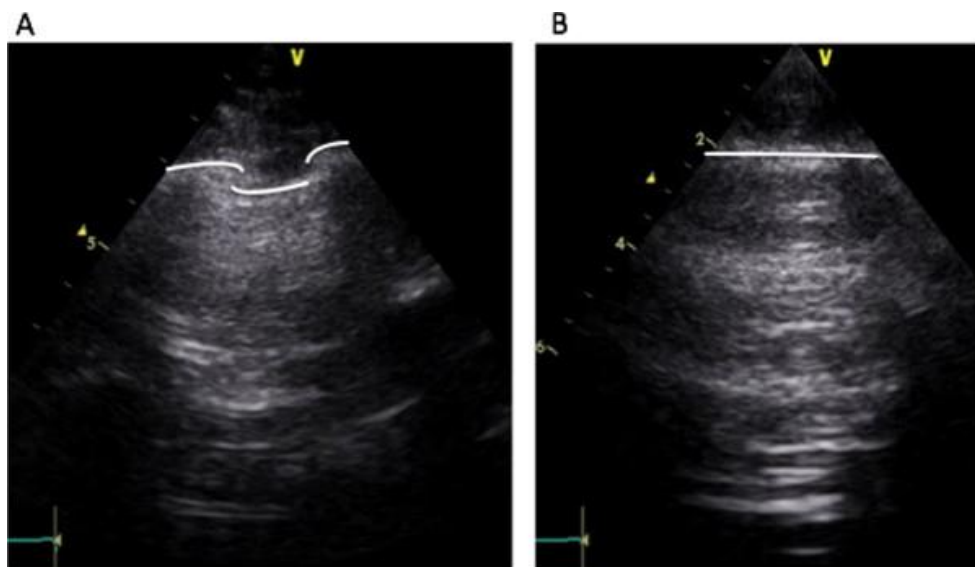
1. Za UZ pluća je najbolje koristiti jednostavnu opremu.
2. U grudnom košu gas i tečnost imaju različitu lokalizaciju, a u patološkom procesu su izmešane, što stvara artefakte.
3. Pluća su najvoluminozniji organ, te se mogu standardizovati područja pregleda.
4. Svi znaci potiču od pleuralne linije.
5. Statični znaci su većinom artefakti.
6. Znaci koji nastaju od pleuralne linije su pre svega dinamični.
7. Skoro svi životno ugrožavajući poremećaji ostvaruju kontakt sa pleurom, što ih čini vidljivim na UZ pluća (125).

Po ovim principima UZ pluća je ušao u svakodnevnu kliničku praksu u mnogim poljima, najviše zahvaljujući zalaganju D. Lihtenštajna. On je postavio načela UZ pluća, definisao normalan i patološki nalaz UZ pluća, kao i nomenklaturu u svojim radovima. Neka od tih polja su pedijatrijska intenzivna nega, pedijatrijski pulmološki kabineti, internističke službe, ambulate za srčano popuštanje, jedinice za dijalizu, pa i ambulantna kola službe hitne medicinske pomoći, za upotrebu na terenu (124-134). Danas se UZ pluća smatra pouzdanom dijagnostičkom metodom za evaluaciju samog zida grudnog koša, pleure, plućnog parenhima i medijastinuma (135).

Ranija radiološka dogma bila je da „ultrazvuk nije od koristi za procenu plućnog parenhima, pošto se energija ultrazvuka brzo rasipa u vazduhu“ (135). Vazduh zaista stvara visoku akustičnu diskrepancu sa okolnim tkivima, izazivajući skoro kompletnu refleksiju (99%) ultrazvučnih talasa, što sprečava stvaranje stvarne slike plućnog parenhima. Kod pluća koje je

normalno ispunjeno vazduhom jedina struktura koja može da se detektuje je pleura, koja se vizuelizuje kao hiperehogen horizontalna linija. I ova slika pleure je zapravo artefakt zbog reverberacionog fenomena na mestu kontakta vazduha u alveolama i mekih tkiva torakalnog zida (135).

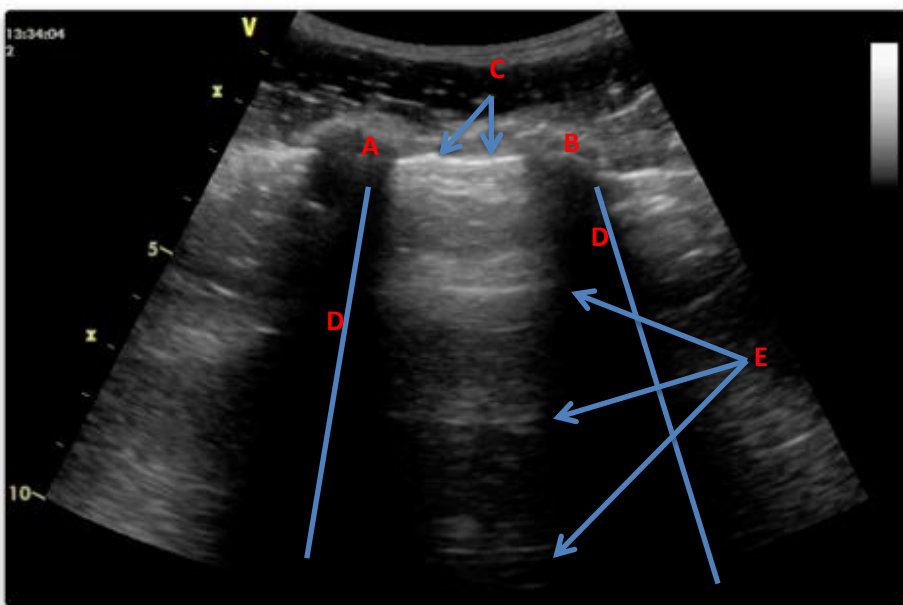
UZ pluća se može izvoditi na celom grudnom košu, jednostavnim postavljanjem sonde u međurebarne prostore. Sonda može da se postavi uzdužno (pod pravim uglom u odnosu na rebra) i koso (dužinom međurebarnog prostor). Uzdužni pristup omogućava vizuelizaciju takozvanog „znaka slepog miša“ (Slika 19 A). Uzdužnim pristupom ovaj znak identifikuje gornje i donje rebro (krila slepog miša), i nešto dublje pleuralnu liniju (leđa slepog miša). Kosi pristup omogućava vizuelizaciju većeg dela pleuralne linije, bez prekida kontinuiteta od strane akustičnih senki rebara (Slika 19 B) (136).



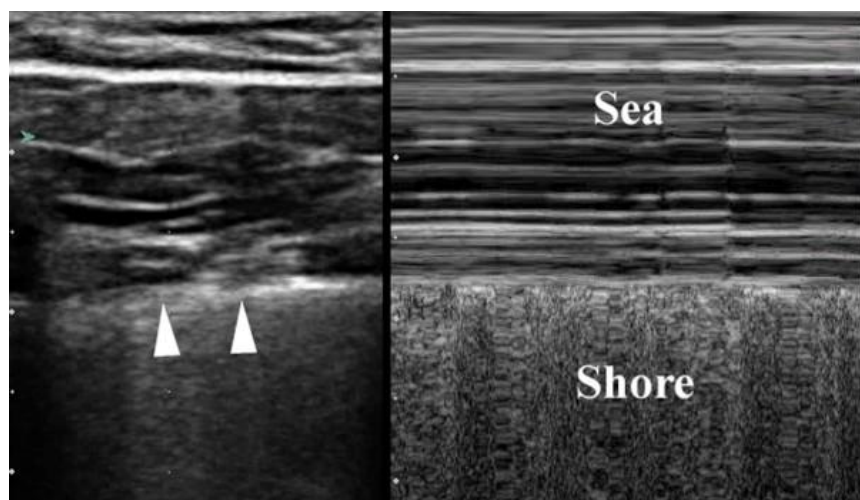
Slika 19. A. Uzdužni i B. kosi ultrazvučni prikaz pluća. Na slici A bele linije naglašavaju pleuru i rebra formirajući “znak slepog miša” a na slici B pleuru, preuzeto iz Gargani i sar. 2014.

Normalan ultrazvučni nalaz pluća uključuje jedan dinamički znak – klizanje pluća i jedan statički znak – „A liniju“ (137,138). „A linije“ predstavljaju ultrazvučne artefakte u vidu horizontalnih hiperehogenih linija paralelnih sa pleurom koje se javljaju u jednakim intervalima (slika 20). Predstavljaju reverberacije pleuralne linije. „Klizanje pluća” predstavlja klizajuće pokrete koje plućno krilo pravi u odnosu na zid grudnog koša. Amplituda pokreta najizraženija je u donjim plućnim poljima, kako se plućno krilo spušta ka abdomenu. Na dvodimenzionalnom

ultrazvučnom prikazu, klizanje pluća se prikazuje kao mnoštvo tačkica u pokretu unutar pleuralne linije (138). Klizanje pluća se ne može uvek otkriti na dvodimenzionalnom UZ, te se tada upotrebljava M mod, što rezultira karakterističnim „znakom morske obale” (Slika 21). Ovo klizanje postaje nejasno kod stanja suvišne ekspanzije pluća i emfizema, a nestaje kod pneumotoraksa, kompletne atelektaze, pleuralne fibroze i apnee (137).



Slika 20. Karakteristike ultrazvuka normalnih pluća. A - gornje rebro, B - donje rebro, C - pleura, D - akustične senke rebara, E – A linije, preuzeto sa [www.icmteaching.com](http://www.icmteaching.com)

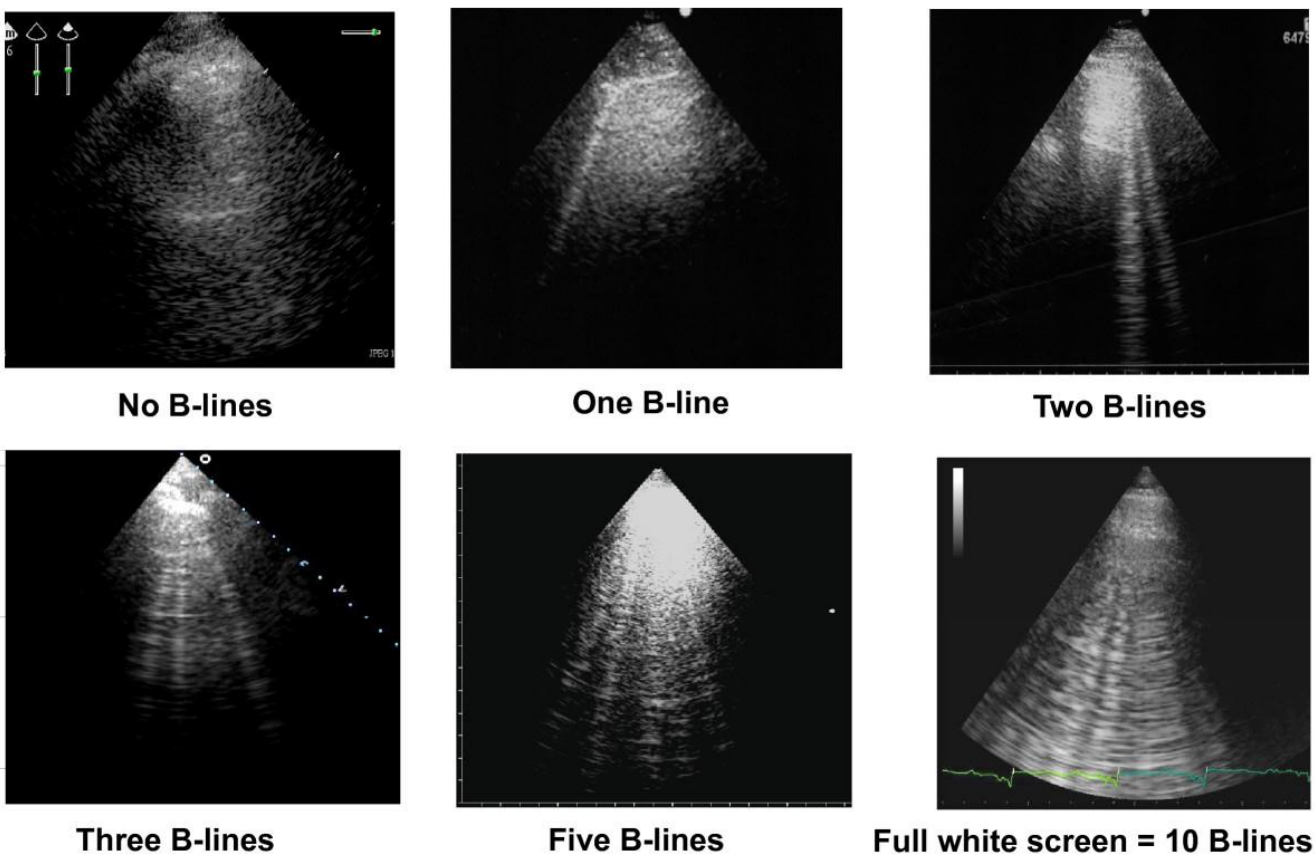


Slika 21. „Znak morske obale“, strelice označavaju pleuralnu liniju, preuzeto iz Gilmana i sar. 2009.

### 1.5.1. Ultrazvučne karakteristike intersticijalnog sindroma

Kada neko stanje smanji količinu vazduha u plućima ultrazvučni nalaz se menja. Atelektatično plućno krilo je bezvazdušno, i prikazuje se kao struktura denziteta tkiva. Isto tako, konsolidacija pluća zbog pneumonije se prikazuje kao dobro definisana hiperehogena struktura. Pluća koje je edematozno, delimično ispunjeno tečnošću ali i dalje ima određenu količinu vazduha u sebi ima drugačiju strukturu od normalnog pluća (136,139). EVLW je relativno mali deo ukupnog volumena telesnih tečnosti, i predstavlja sadržaj vode u plućnom intersticijumu. Ovaj deo ukupnog volumena zavisao je od pritiska punjenja leve komore kao utvrđenog hemodinamskog parametra za stratifikaciju rizika i praćenje terapije fluidima u intenzivnoj nezi. Količina EVLW se povećava u stanjima povišenog pritiska punjenja leve komore, tj. u stanjima hipervolemije. UZ pluća se koristi upravo u detekciji EVLW kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom, u intenzivnoj nezi i kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom bolešću na hemodijalizi (72). Ovaj metod je uspešan u predikciji mortaliteta od svih uzroka, kao i kardiovaskularnih incidenata kod pacijenata na HD (140).

UZ pluća registruje EVLW kao „B linije“. „B linije“ se definišu kao vertikalni, hiperehogeni reverberacioni artefakti koji počinju od pleuralne linije, šire se do dna ekrana bez gubitka intenziteta i pomeraju se sinhrono sa klizajućim pokretima pleure (slika 22). Više „B linija“ se smatra ultrasonografskim znakom intersticijalnog sindroma pluća, i što im je broj veći to je smanjena količina vazduha u plućima, i povećana gustina pluća. (141). Izolovana „B linija“ nije patološka i naziva se još i „b linija“ (142).



Slika 22. „B linije“, preuzeto iz Gargani i sar. 2011.

„B linije“ pripadaju grupi artefakata koji su od ranije poznati, npr. u ultrazvuku abdomena, a nazivaju se artefaktima u formi kometinog repa (143). Sve dok nije postignut konsenzus oko nomenklature nazivane su artefakti kometinog repa, ultrazvučne plućne komete, plućne rakete... (141).

Prisustvo „B linija“ ne može diferencirati plućni edem od ARDS-a ili od plućne fibroze. Ipak kada se UZ pluća koristi u dijagnostici u bolesničkoj postelji (*bedside* dijagnostika) koristi su velike. Kod kritično obolelih upotreba pojednostavljenog protokola UZ pluća pruža veću dijagnostičku tačnost nego upotreba klasičnih dijagnostičkih alata u prvih 2 sata po prijemu kada su u pitanju respiratorna oboljenja (90,5% tačnih dijagnoza) (144). Kod pacijenata sa akutnom respiratornom insuficijencijom prisustvo „B linija“ omogućava razlikovanje kardiogenog i respiratornog uzroka poremećaja. Naime, egzacerbacija hronične opstruktivne bolesti pluća, plućna embolija, pneumonija, pneumotoraks na UZ pluća se ne manifestuju intersticijalnim sindromom (145,146). Kod pacijenata sa akutnim srčanim popuštanjem ili ESRD „B linije“

predstavljaju znak ekstravaskularne plućne tečnosti, što dozvoljava praćenje plućne kongestije praćenjem redukcije „B linija“ na kontrolnim UZ pluća (147). Isto je moguće i kod pacijenata sa ARDS-om na mehaničkoj ventilaciji, gde UZ pluća omogućava praćenje kliničkog toka bolesti kvantifikovanjem „B linija“ i njihove redukcije tokom i nakon terapijskih procedura (148).

Kod kritično obolelog bolesnika sa akutnom respiratornom insuficijencijom, čak je i kraći protokol sa skeniranjem dva anteriorna polja dovoljan da isključi intersticijalni sindrom uzrokovan akutnim plućnim edemom (144). Ovakav pregled, iako veoma pouzdan kod vitalno ugroženih bolesnika, ne mora biti dovoljno precizan kod pacijenata koji nemaju izraženu dispneu, jer prisustvo „B linija“ na prednjem delu grudnog koša obično ukazuje na teži stepen plućne kongestije. Kod hroničnih bolesnika ne postoji tolika urgencija te se više vremena može posvetiti samom pregledu. Ovde bi tehnika pregleda trebalo da bude sveobuhvatnija, da uključi prednje, bočne, čak i posteriorne delove grudnog koša. Postoje različite sheme koje su korišćene u studijama na bolesnicima sa srčanim popuštanjem, na dijalizi i sa plućnom fibrozom, i koje su se fokusirale na broj i distribuciju „B linija“ (135).

Ovaj detaljni pristup je naročito koristan za kvantifikaciju abnormalnosti registrovanih pomoću UZ pluća i za procenu varijacija među bolesnicima nakon određenih terapijskih intervencija, npr. dijalize. Ultrazvučni pregled pluća vrši se na mestima preseka parasternalne, medioklavikularne, prednje aksilarne i srednje aksilarne linije sa drugim do četvrtim interkostalnim prostorom sa leve strane i drugim do petim interkostalnim prostorom sa desne strane. Zbir svih „B linija“ detektovanih na svim ispitanim poljima daje skor koji označava stepen intersticijalnog sindroma. U zavisnosti od literature skor je imao različita imena, ali se najčešće naziva „skor B linija“ (B line score - BLS) (149).

Prisustvo „B linija“ je lako utvrditi pomoću bilo koje ultrazvučne sonde. Upravo ova mogućnost da se upotrebi bilo koji ultrazvučni aparat je jedna od prednosti ove tehnike. Čak se i veoma stari aparati mogu uspešno koristiti, te nedostatak idealne opreme nije prepreka za izvođenje pregleda (135).

Sumarno: UZ pluća detektuje kongestiju pluća registrovanjem artefakata koji se zovu „B linije“ (150). „B linija“ predstavlja akustičnu senku koja nastaje pri susretu ultrazvučnog talasa i edematozne interlobulusne septe pluća (149). Pregled se vrši postavljanjem UZ sonde na 28 utvrđenih polja na grudnom košu i sabiranjem broja registrovanih „B linija“ čime se dobija BLS



(Slika 23) (151). Veći BLS odgovara većem stepenu kongestije pluća (151). Dijalizom se uklanja višak tečnosti što se registruje kao smanjenje BLS-a (151-153).



Slika 23. Postavljanje ultrazvučne sonde uzdužno u interkostalni prostor, preuzeto sa [icmteaching.com](http://icmteaching.com)

Iako je veliki broj radova pokazao da ultrazvuk pluća može da identifikuje kongestiju pluća, a time i da proceni stanje volemije pacijenata na hemodijalizi, UZ pluća još nije našao širu upotrebu u svakodnevnoj dijaliznoj praksi zbog nedostatka smernica o njegovoj upotrebi (150). U nefrologiji je važeći stav da se suva težina određuje kliničkom procenom, a da su sva ostala sredstva pomoćna (86). Ipak ova pomoćna sredstva mogu, u kombinaciji sa kliničkom procenom, bolje odrediti volumni status bolesnika. Mi ćemo se za potrebe ovog rada fokusirati na tri metode za koje je dokazano da adekvatno reprezentuju volumni status dijaliznih bolesnika - EHO, UZ IVC i vrednosti BNP.

## **2. Ciljevi i hipoteze istraživanja**

### **2.1. Ciljevi istraživanja**

Ciljevi sprovedenog istraživanja su bili:

1. Uporediti adekvatnost i efikasnost ultrazvuka pluća u proceni stanja volemije kod pacijenata na hemodijalizi u odnosu na standardne tehnike ultrazvuka donje šuplje vene, ehokardiografije i B tipa natriuretskog peptida.
2. Proceniti mogućnost pojednostavljenja protokola ultrazvučnog pregleda pluća redukcijom broja analiziranih plućnih polja.

### **2.2 Hipoteze istraživanja**

Postavljene su sledeće hipoteze:

1. Predijalizna i postdijalizna procena stanja volemije putem BLS-a (ultrazvuk pluća) pozitivno korelira sa markerima volemije dobijenim ultrazvukom donje šuplje vene, ehokardiografskim parametrima kao i nivoom B tipa natriuretskog peptida.
2. Adekvatna procena stanja volemije je moguća ultrazvučnom analizom manjeg broja plućnih polja u odnosu na standardom definisanih 28 polja.

### **3. Materijal i metode**

#### **3.1. Tip i trajanje istraživanja i veličina uzorka**

Istraživanje je sprovedeno u periodu od aprila 2016. do juna 2017. godine na 83 bolesnika koji su se nalazili na hroničnom programu HD na Odeljenju za hemodijalizu Službe za internu medicinu Opšte bolnice Kikinda (OB Kikinda). Istraživanje je osmišljeno kao studija preseka, uz prethodnu pilot studiju na manjem broju ispitanika, čiji rezultati su uključeni u finalnu obradu podataka.

#### **3.2. Procedura istraživanja**

Pacijenti se na Odeljenju za hemodijalizu u OB Kikinda dijaliziraju najčešće 3 puta nedeljno. Postoje 4 grupe pacijenata, u zavisnosti od toga kada se dijaliziraju. Prve dve grupe se dijaliziraju ponedeljkom, sredom i petkom, jedna pre podne, druga posle podne. Druge dve grupe se dijaliziraju utorkom, četvrtkom i subotom, jedna pre podne, a druga posle podne. U skladu sa principima dobre kliničke prakse svim bolesnicima su predložene sve relevantne informacije u vezi učestvovanja u istraživanju, a potom im je data pisana forma informisanog pristanka. Pacijenti koji su potpisali informisani pristanak nastavili su da učestvuju u istraživanju.

Kriterijumi za uključivanje su bili:

- starost preko 18 godina
- trajanje hroničnog programa HD duže od 3 meseca.

Kriterijumi za isključivanje bili su:

- odbijanje ili nemogućnost ispitanika da potpiše informisani pristanak,
- hronični pleuritis
- plućna fibroza
- pneumektomija

Svi bolesnici koji su u aprilu 2016. godine bili na hroničnom programu HD duže od 3 meseca razmotreni su za učešće u istraživanju – njih 84. Jedna bolesnica je isključena iz

istraživanja pošto nije mogla da potpiše informisani pristanak zbog demencije. Preostalih 83 bolesnika uključeni su u istraživanje.

Svakog prvog dana HD u nedelji (ponedeljak i utorak) određen broj bolesnika je izabran za procenu volumnog statusa pre započinjanja HD. Pre same procene je svaki ispitanik pregledan, izmerena mu je telesna težina pre HD, izmeren mu je arterijski krvni pritisak pomoću analognog sfingomanometra. Zatim se pristupilo vršenju samih merenja.

UZ pluća, EHO i UZ IVC vršeni su neposredno pre HD. UZ pluća je vršen u ambulanti Odeljenja za hemodijalizu, dok je EHO vršen u Službi interne medicine odeljenskim aparatom za ehokardiografiju. Nakon završenih merenja pacijenti su se vraćali na Odeljenje za hemodijalizu, gde im je vađena krv radi određivanja vrednosti BNP-a i ostalih laboratorijskih parametara: hemoglobin (Hgb), glukoza (ŠUK), urea, kreatinin (Cr), ukupni holesterol (Hol), trigliceridi (Trig), albumin (Alb), C-reaktivni protein (CRP), visoko-senzitivni troponin T (hsTropT). Potom je započeta HD i bolesnici su dijalizirani prema svojim uobičajenim dijaliznim protokolima, i klinički praćeni tokom HD u skladu sa odeljenskim protokolom. Po završetku HD ponovljeni su UZ pluća, EHO, UZ IVC i određivanje serumske koncentracije BNP-a.

### **3.3 Instrumenti istraživanja**

UZ pluća je vršen pomoću Samsung Medison MySono U6 prenosnog ultrazvučnog sistema. Korišćena je konveksna sonda od 3,5 MHz. Merenja su vršena u polusedećem položaju ispitanika. Ovaj položaj je odabran jer ga najveći broj bolesnika zauzima tokom same HD, te bi se ista metoda kasnije mogla koristiti kao dijagnostička bedside metoda.

Ultrazvučni pregled pluća je izveden na sledeći način: sonda je postavljena longitudinalno u drugi interkostalni prostor levo parasternalno. Registrovano je prisustvo ili odsustvo „B linija“ na ekranu ultrazvučnog aparata i broj „B linija“ unet je u za to posebno kreiran obrazac (tabela 4). Pregled je nastavljen postavljajući sondu u drugi interkostalni prostor medioklavikularno, a potom prednje i srednje aksilarno, gde je ponovo registrovano prisustvo ili odsustvo „B linija“ i njihov broj je zabeležen. Na isti način je pregled nastavljen postavljajući sondu na ista mesta ali u trećem i četvrtom interkostalnom prostoru sa leve i u drugom, trećem, četvrtom i petom interkostalnom prostoru sa desne strane. Nakon završenog UZ pregleda pluća sabran je broj registrovanih B linija na ovih 28 polja na prednjim i lateralnim delovima grudnog koša i tako je dobijen BLS.

BLS manji od 8 se smatrao normalnim. Plućna kongestija je procenjena kao blaga ukoliko se BLS kretao od 8 do 13, umerena ukoliko se BLS kretao od 14 do 30 i kao teška ukoliko je BLS iznosio više od 30 (151).

Tabela 4. Obrazac za UZ pluća									
Desni hemitoraks					Levi hemitoraks				
SA	PA	MK	PS	Interkostalni prostor	PS	MK	PA	SA	
				II					
				III					
				IV					
				V	/	/	/	/	
Skraćenice: SA: srednjeaksilarno, PA: prednjeaksilarno, MK medioklavikularno, PS: parasternalno									

EHO i UZ IVC su vršeni pomoću Esaote MyLab™Six kardiovaskularnog ultrazvučnog sistema. EHO dijametri su mereni u parasternalnom preseku koristeći M mod, zapremine su merene u preseku četiri šupljine, koristeći “površina-dužina” formulu. Mereni su sledeći ehokardiografski parametri:

- Dijametar leve pretkomore pre HD (LA pre HD)
- Dijametar leve pretkomore nakon HD (LA post HD)
- Dijametar leve komore u dijastoli pre HD (LVIDd pre HD)
- Dijametar leve komore u dijastoli nakon HD (LVIDd post HD)
- Dijametar leve komore u sistoli pre HD (LVIDs pre HD)
- Dijametar leve komore u sistoli nakon HD (LVIDs post HD)
- Dijametar desne komore (RV)

- Debljina interventrikularnog septuma (IVS)
- Debljina zadnjeg zida leve komore (LVPW)
- Zapremina leve pretkomore pre HD (LAVS pre HD)
- Zapremina leve pretkomore nakon HD (LAVS post HD)
- Zapremina leve komore na kraju dijastole (LVEDV)
- Zapremina leve komore na kraju sistole (LVEDS)
- Profil mitralnog protoka (E/A)
- Odnos E talasa mitralnog protoka i srednje vrednosti  $e'$  tkivnog doplera septalno i lateralno (E/ $e'$ )
- Sistolni pritisak u desnoj komori (RVSP)

Sistolna disfunkcija je definisana kao ejekciona frakcija manja od 55%. Dijastolna disfunkcija je određena i gradirana prema preporukama Američkog društva za ehokardiografiju (ASE) iz 2016. godine (154). Referentne vrednosti za dimenzije srčanih šupljina i debljine zidova preuzete su iz referentnih vodiča ASE 2006. godine (155). Merena je debljina IVS-a i LVPW-a na kraju dijastole, prema ASE konvencijama iz 2015. godine (156).

Dijametri IVC mereni su u subksifoidnom preseku, na 2,5 cm od mesta ulivanja u desnu komoru, u neforsiranom inspirijumu i ekspirijumu. Vrednosti dijametra IVC su indeksirani prema telesnoj površini ispitanika, koja je izračunata prema Du Bois formuli. Određene su sledeće dimenzije IVC:

- Indeksirani dijametar IVC u ekspirijumu pre HD (IVCDe pre HD)
- Indeksirani dijametar IVC u ekspirijumu nakon HD (IVCDe post HD)
- Indeksirani dijametar IVC u inspirijumu pre HD (IVCDi pre HD)
- Indeksirani dijametar IVC u inspirijumu nakon HD (IVCDi post HD)

Na osnovu dobijenih vrednosti dijametara IVC izračunat je indeks kolapsibilnost donje šuplje vene (CCI) pre i nakon HD koji predstavlja procenat redukcije dijametra donje šuplje vene u inspirijumu u odnosu na ekspirijum i izračunava se prema sledećoj formuli:

$$CCI = \frac{IVCDe - IVCDi}{IVCDe} \times 100\%$$

Uzorci krvi za određivanje koncentracije BNP pre HD su sakupljeni neposredno pre započinjanja prve HD u nedelji. Uzorci krvi za određivanje koncentracije BNP-a nakon HD sakupljeni su neposredno pre početka drugog dana HD u nedelji, tj. neposredno pre sledeće HD. Ovo je učinjeno da bi se izbegao porast BNP neposredno po završetku HD zbog hemokoncentracije. BNP nivoi su mereni imunohemijskom metodom na Siemens ADVIA Centaur® CP Immunoassay sistemu. Krv za određivanje ostalih laboratorijskih parametara uzorkovana je neposredno pre prve HD u nedelji. Vrednosti Hgb određivane su *non-cyanide hgb analysis* metodom na Sysmex KX-21N aparatu (Sysmex Corporation, Kobe, Japan) koristeći Cellpack i Stromatolyser-WH reagense (Sysmex Europe GmbH, Germany). Vrednosti ŠUK, uree, Cr, Hol, Trig, Alb, CRP-a merene su na Abbott-ovom aparatu Architect plus c8000. Vrednosti ŠUK određivane su enzimskom metodom sa heksokinazom i glukoza-6-fosfat-dehidrogenazom. Vrednosti uree su merene enzimskom metodom sa ureazom. Vrednosti Cr su određivane kinetičkom metodom sa alkalnim pikratom. Vrednosti Hol su merene pomoću enzimske metode sa holesterol esterazom. Vrednosti Trig su određivane enzimskom metodom sa glicerol-fosfat-oksidadom. Vrednosti Alb merene su pomoću ALB BCG testa - metodom sa bromkrezil zelenim. Vrednosti CRP-a određivane su metodom imunoodređivanja CRP Vario Lateks. Vrednosti hsTropT određivane su *electrochemiluminescence immunoassay* (ECLIA) metodom na Cobas e411 aparatu (Hitachi High-Technologies Corporation for Roche Diagnostics) koristeći reagens TNT-HSST for Elecsys and Cobas e analyzers (Roche Diagnostics GmbH Germany).

### **3.4. Statističke metode obrade podataka**

Za statističku obradu podataka korišćen je softver SAS JMP v9.3 (SAS Institute Inc, Cary, NC, USA) i Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). Deskriptivna statistika je obuhvatala inicijalnu analizu varijabli i njihove distribucije. Kontinuirane varijable su prezentovane preko srednjih vrednosti i 95% intervala poverenja (95% CI), odnosno medijane i

interkvantilnog raspona (IQR), dok su kategorijske varijable predstavljene preko frekvencija i procenata.

Distribucija varijabli je testirana pomoću Šapiro-Vilk testa. U zavisnosti od distribucije varijabli razlike između varijabli utvrđene su pomoću t-testa parova za varijable normalne distribucije ili Vilkoksonovog testa za varijable koje nisu imale normalnu distribuciju. Povezanost kontinuiranih varijabli normalne distribucije je ispitana pomoću Pirsonove korelacije, a povezanost varijabli koje nisu imale normalnu distribuciju ispitana je pomoću Spirmanove korelacije. Jačina korelacije određena je prema Koenu (tabela 5) (157). Razlike između različitih grupa ispitanika ispitane su pomoću jednofaktorske analize varijanse (ANOVA) za kontinuirane varijable, a za kategorijske je korišćena analiza kontingencijskih tabela. Statistički signifikatnim su se smatrali rezultati gde je vrednost p manja od 0,05. Prosečne vrednosti kontinuiranih varijabli u dve ili više definisanih grupa kategorijskih vrednosti su upoređene jednofaktorskom analizom varijanse. Za testiranje signifikantnosti razlike korišćeni su t-test, F-test i Vilkoksonov test, u zavisnosti od distribucije varijabli. Razlike su vizuelno predstavljene grafički, pomoću funkcije gustine i funkcije raspodele. Poređenje kategorijskih varijabli vršeno je pomoću kontingencijske analize. Testiranje signifikantnosti je urađeno pomoću  $\chi^2$  testa i Fišerovog testa tačne verovatnoće. Razlike među grupama predstavljene su pomoću odnosa verovatnoća (OR). Mogućnost redukcije broja varijabli procenjena je pomoću analize glavnih komponenti (PCA).

Tabela 5. Jačina korelacije prema Koenu

Interpretacija	Korelacija
Slaba	0,10 - 0,29
Srednje jaka	0,30 - 0,49
Jaka	0,50 - 1,00



## 4. Rezultati istraživanja

Ispitivanje je sprovedeno na 83 ispitanika koji su ispunili kriterijume za uključivanje u istraživanje.

### 4.1. Opšte karakteristike ispitanika

#### 4.1.1. Polna struktura ispitanika

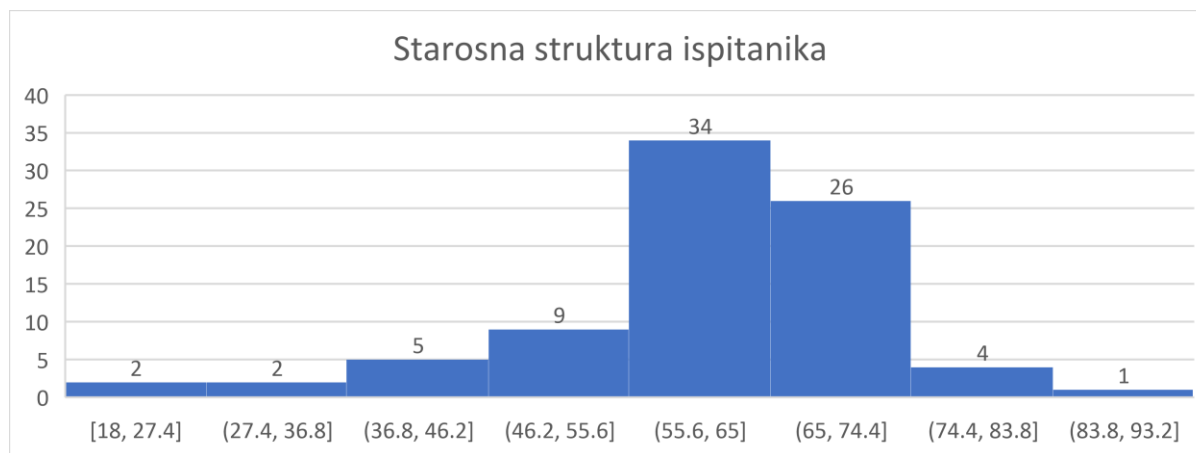
Od ukupno 83 bolesnika na hroničnom programu hemodijalize koji su uključeni u istraživanje 58 (69,88%) je bilo muškog a 25 (30,12%) ženskog pola (slika 24).



Slika 24. Procentualna zastupljenost ispitanika prema polu

#### 4.1.2. Starosna struktura ispitanika

Prosečna starost ispitanika bila je 61,02 godine. Medijana je iznosila 62 godine a IQR 15,84 godine. Najstariji ispitanik je imao 85 godina, a najmlađi 18 godina. Najviše ispitanika je bilo u grupi između 55,6 i 65 godina (slika 25).



Slika 25. Broj ispitanika po starosnim grupama

#### 4.2. Arterijski krvni pritisak ispitanika

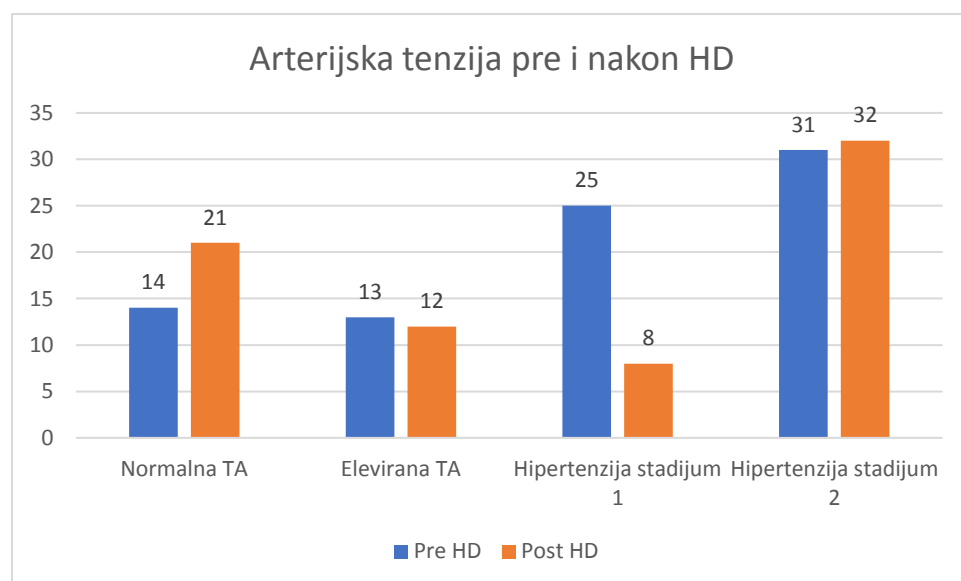
Izmerene su vrednosti sistolnog i dijastolnog arterijskog krvnog pritiska (sTA i dTA) pre i nakon HD. Maksimalne vrednosti sTA iznosile su 180 mmHg pre i 190 mmHg posle HD. Minimalne vrednosti sTA iznosile su 70 mmHg pre i 70 mmHg nakon HD. Srednja vrednost sTA pre HD iznosila je 131,83 mmHg, 95% CI 127,23 – 136,43, dok je medijana iznosila 130 mmHg, IQR 120 – 140 mmHg. Srednja vrednost sTA nakon HD iznosila je 128,45 mmHg, 95% CI 123,48 – 133,41, a medijana 130 mmHg, IQR 115 – 140. Maksimalne vrednosti dTA iznosile su 100 mmHg pre i 100 mmHg nakon HD. Minimalne registrovane vrednosti dTA iznosile su 50 mmHg pre i 50 mmHg nakon HD. Srednja vrednost dTA pre HD iznosila je 75,24 mmHg, 95% CI 73,03 – 77,45, a medijana 80 mmHg, IQR 70 – 80. Srednja vrednost dTA nakon HD 72,07 mmHg, 95% CI 69,69 – 74,45, a medijana 70 mmHg, IQR 60 – 80.

Pre HD 14/83 (16,87%) ispitanika imalo je normalne vrednosti TA, a ovaj broj je nakon HD porastao na 21/83 (25,30%) ispitanika. Povišene vrednosti TA registrovane su kod 13/83 (15,66%) ispitanika pre HD, i kod 12/83 (14,46%) ispitanika posle HD. Broj hipertenzivnih

ispitanika pre HD iznosio je 56/83 (67,47%), dok je broj hipertenzivnih bolesnika nakon HD iznosio 40/83 (48,19%). Prema kriterijumima American Heart Assosiation (AHA) iz 2017. godine (tabela 6) 25/83 (30,12%) ispitanika imalo je 1. stadijum HTA pre HD, dok se ovaj broj nakon HD smanjio na 8/83 (9,64%). Prema istim kriterijumima HTA 2. stadijuma je bila prisutna kod 31/83 (37,35%) ispitanika pre HD i kod 32/83 (38,55%) ispitanika nakon HD (slika 26).

Tabela 6. Kriterijumi gradiranja HTA prema preporukama ACC/AHA iz 2017. godine

Sistolna TA		Dijastolna TA	Stadijum
< 120 mmHg	i	< 80 mmHg	Normalna TA
120 – 129 mmHg	i	< 80 mmHg	Povišena TA
130 – 139 mmHg	ili	80 – 89 mmHg	HTA stadijum 1
≥ 140 mmHg	ili	≥ 90 mmHg	HTA stadijum 2



Slika 26. Krvni pritisak pre i nakon HD

#### 4.3. Ehokardiografski parametri ispitanika

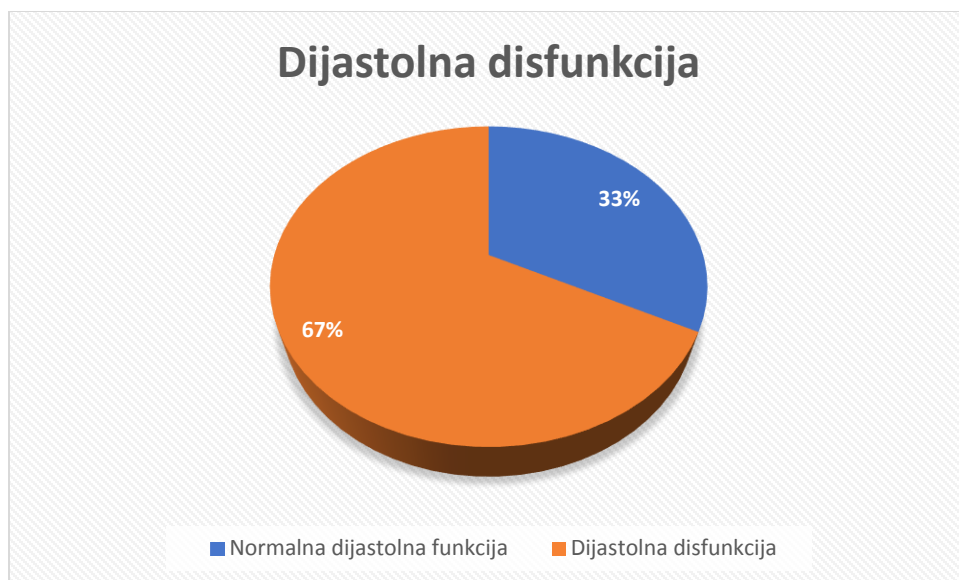
Srednja vrednost ejekcione frakcije leve komore (EF) iznosila je 53,89% (95% CI 52,03 – 55,76). Najmanja registrovana EF je iznosila 29% a najveća EF 70%. Normalne vrednosti

ejekcione frakcije registrovane su kod 41/83 ispitanika (49,40%), dok su snižene vrednosti registrovane kod 42/83 ispitanika (50,60%) (Slika 27).

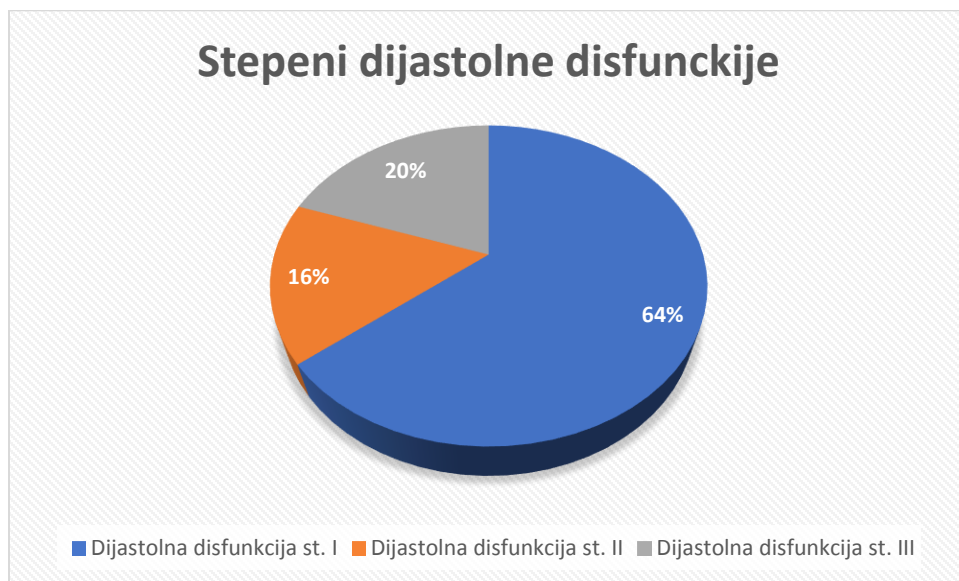


Slika 27. Procenat ispitanika sa normalnom sistolnom funkcijom i sistolnom disfunkcijom

Normalna dijastolna funkcija bila je prisutna kod 27/83 ispitanika (32,53%). Dijastolna disfunkcija je bila prisutna kod 56/83 (67,47%) ispitanika (slika 28). Dijastolna disfunkcija 1. stepena bila je registrovana kod 36/83 (43,37%) ispitanika, 2. stepena kod 9/83 (10,84%) a 3. stepena kod 11/83 (13,25%) ispitanika. Od ispitanika koji su imali dijastolnu disfunkciju 64,29% je imalo 1. stepen, 16,07% 2. stepen, a 19,64% 3. stepen (Slika 29)



Slika 28. Procentualna zastupljenost dijastolne disfunkcije među ispitanicima



Slika 29. Procentualna zastupljenost određenih stepena dijastolne disfunkcije među ispitanicima

Tabela 7. Ehokardiografski parametri ispitanika

Parametar	Jedinica	Srednja vrednost	95% CI	Medijana	SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	IQR
LA pre HD	cm	3,79	3,66-3,93	3,70	0,59	2,50	6,50	0,50
LA post HD	cm	3,54	3,42-3,65	3,5	0,51	2,50	5,30	0,50
LVIDd pre HD	cm	5,21	5,07-5,35	5,10	0,62	3,40	7,30	0,80
LVIDd post HD	cm	4,96	4,84-5,09	4,90	0,56	3,20	6,80	0,80
LVIDs pre HD	cm	3,70	3,52-3,87	3,70	0,75	1,5	6,2	0,80
LVIDs post HD	cm	3,43	3,27-3,59	3,40	0,70	1,6	6,0	0,80
RV	cm	2,72	2,61-2,83	2,70	0,50	1,7	4,8	0,60
IVS	cm	1,12	1,10-1,15	1,10	0,11	0,90	1,70	0,80
ZZLK	cm	1,12	1,10-1,15	1,10	0,12	0,90	1,70	0,80
LAVS pre HD	ml	61,52	56,83-66,21	59,40	20,68	20,5	127,2	26,40
LAVS post HD	ml	52,79	48,58-57,00	48,80	18,56	18,20	118,60	25,50
LVEDV	ml	118,01	110,86-125,17	113,30	31,55	50,40	192,40	39,60
LVEDS	ml	55,45	50,15-60,74	49,50	23,32	15,20	127,60	27,20

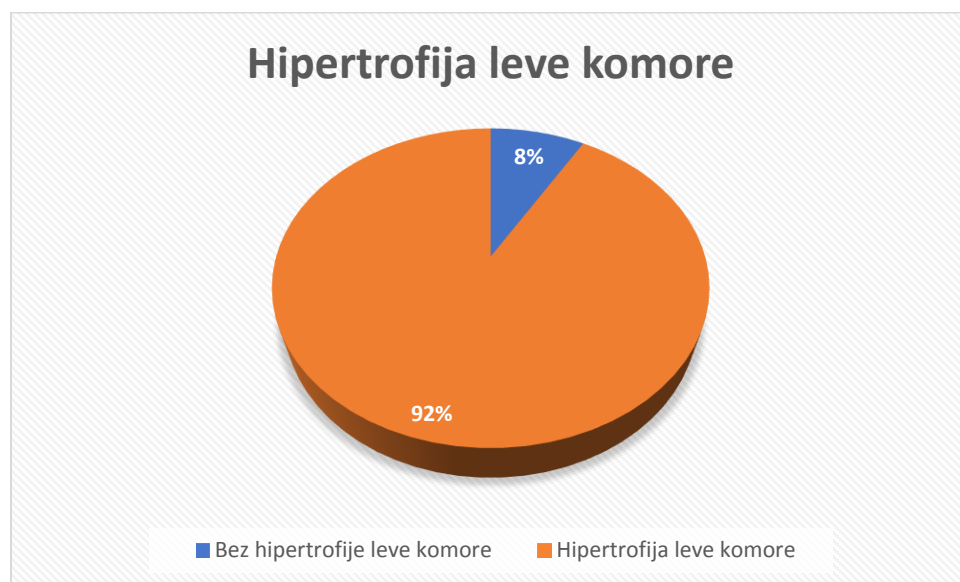
*nastavlja se na 56. stranici*

*nastavak sa 55. stranice*

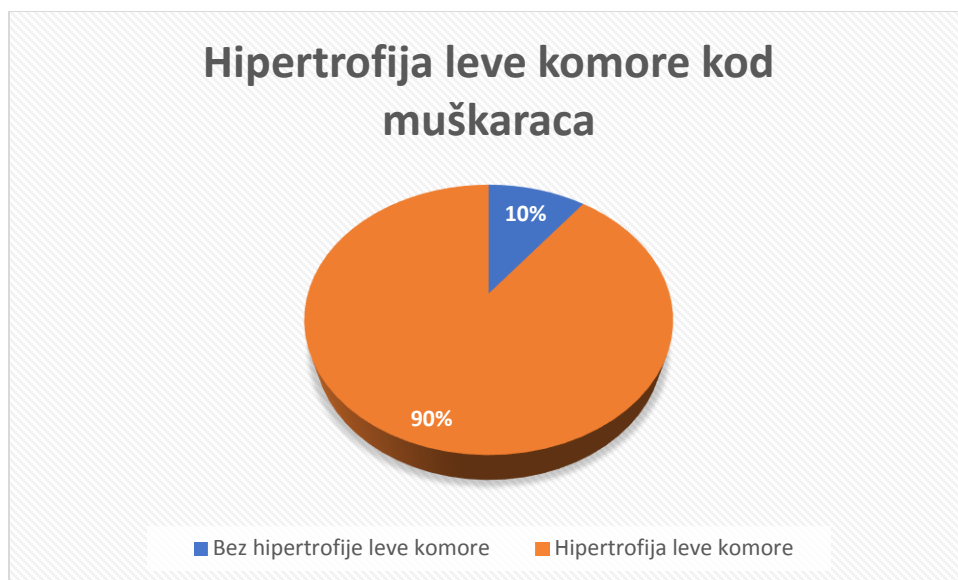
Parametar	Jedinica	Srednja vrednost	95% CI	Medijana	SD	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost	IQR
E/A	/	1,41	1,20-1,63	1,06	0,95	0,51	4,96	0,61
E/e'	/	12,98	11,95-14,02	12,35	4,56	5,22	28,83	5,37
RVSP	mmHg	28,27	26,35-30,20	25,00	8,48	17,10	53,80	8,80

### Debljina zidova leve komore

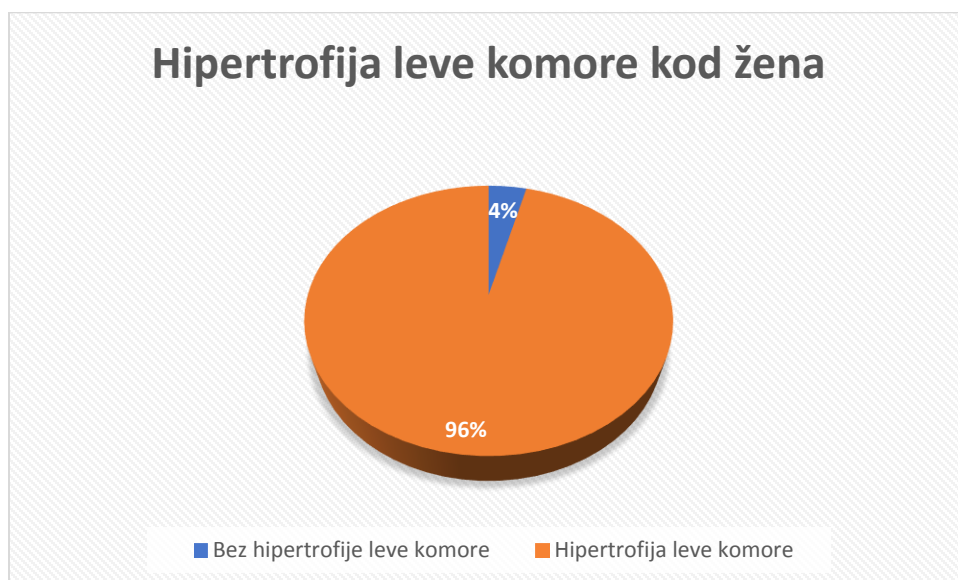
Debljine IVS-a i LVPW do 0,9 cm za žene i do 1,0 cm za muškarce smatrane su normalnim. Debljine preko navedenih smatrane su uvećanim i kao znak hipertrofije miokarda leve komore. Hipertrofija miokarda leve komore registrovana je u 76/83 (91,57%) ispitanika dok je 7/83 (8,43%) ispitanika imalo normalnu debljinu miokarda (slika 30). 52/58 (89,66%) mušakaca i 24/25 (96%) žena je imalo hipertrofiju miokarda leve komore, dok je samo 6/58 (10,34%) muškaraca i 1/24 (4%) žena imalo normalnu debljinu miokarda (slike 31 i 32).



Slika 30. Zastupljenost hipertrofije miokarda leve komore kod ispitanika



Slika 31. Zastupljenost hipertrofije miokarda leve komore kod muških ispitanika



Slika 32. Zastupljenost hipertrofije miokarda leve komore kod ženskih ispitanika

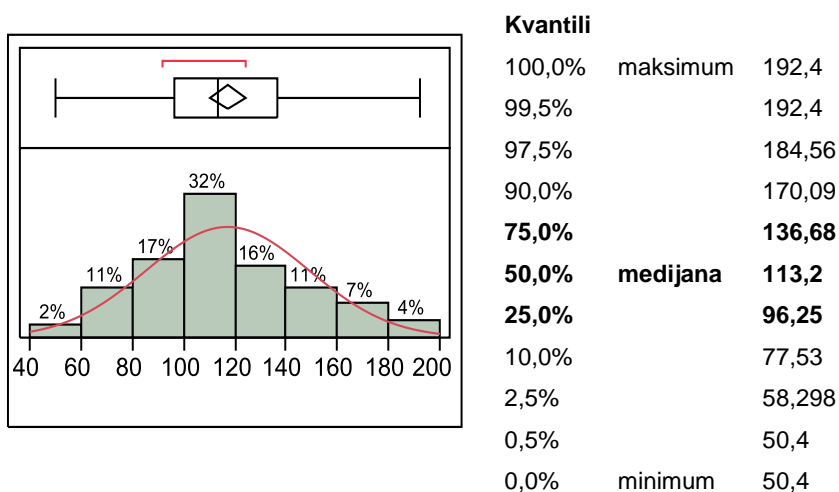
### Dimenzije leve komore

Uvećanje leve komore procenjeno je pomoću ehokardiografski izmerene zapremine leve komore na kraju dijastole (LVEDV) i sistole (LVESV), indeksirane prema telesnoj površini.

#### Zapremina leve komore na kraju dijastole

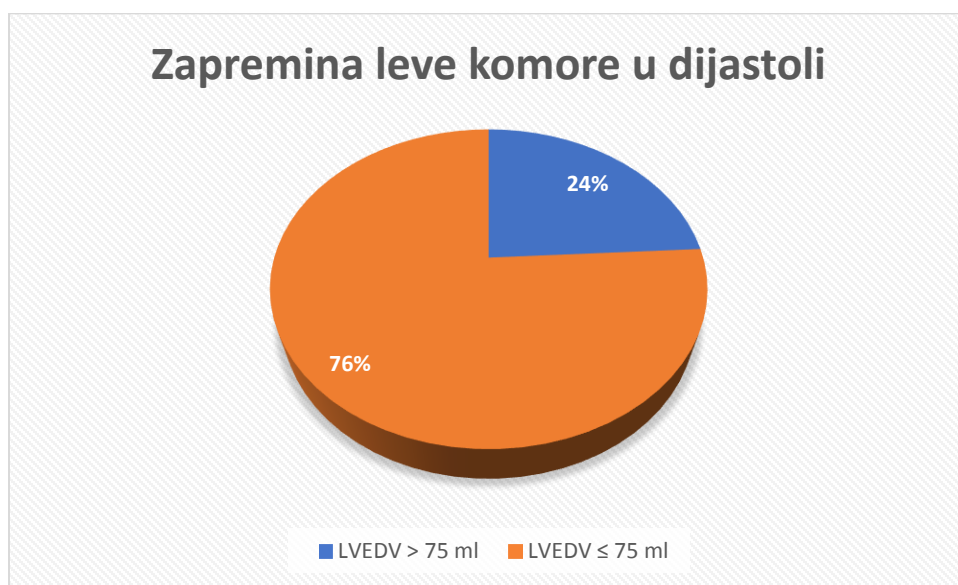
Vrednosti indeksirane LVEDV do 75 ml smatrane su za normalne. Sve vrednosti preko te smatrane su za znak postojanja uvećanja leve komore.





Slika 33. Histogram raspodele vrednosti LVEDV

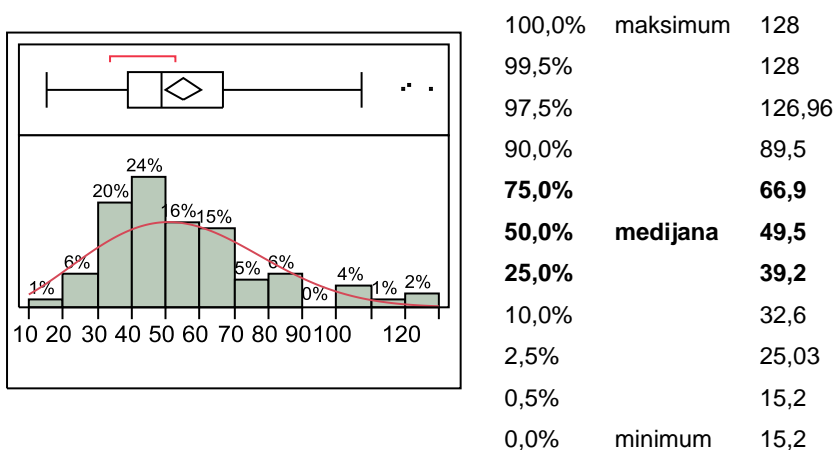
Uvećane vrednosti LVEDV su zabeležene kod 20/83 (24,10%) ispitanika, dok su normalne vrednosti LVEDV zabeležene kod 63/83 (75,90%) ispitanika (slika 34).



Slika 34. Zapremina leve komore u dijastoli među ispitanicima

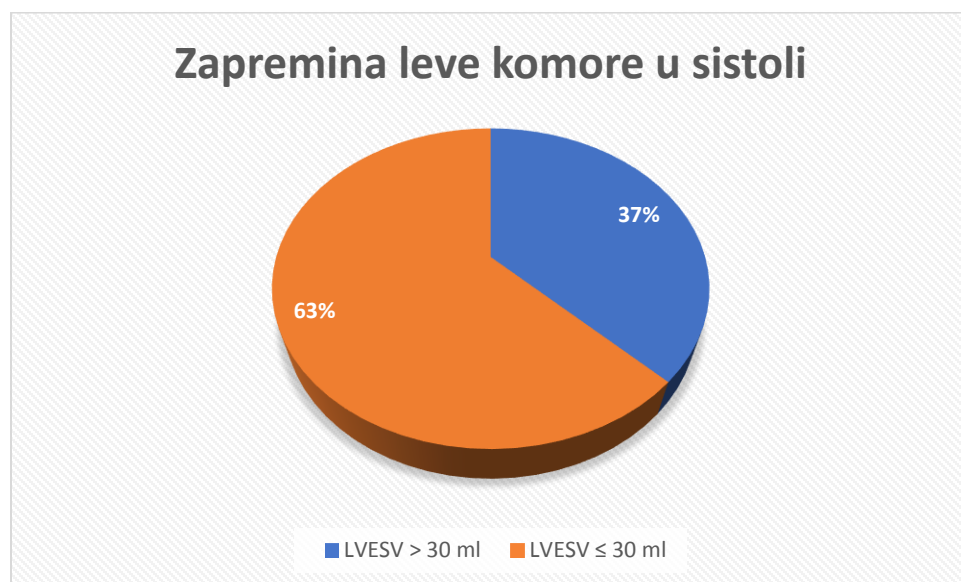
### Zapremine leve komore na kraju sistole

Vrednosti indeksirane LVESV do 30 ml smatrane su za normalne. Sve vrednosti preko te smatrane su za znak postojanja uvećanja leve komore.



Slika 35. Histogram raspodele vrednosti LVESV

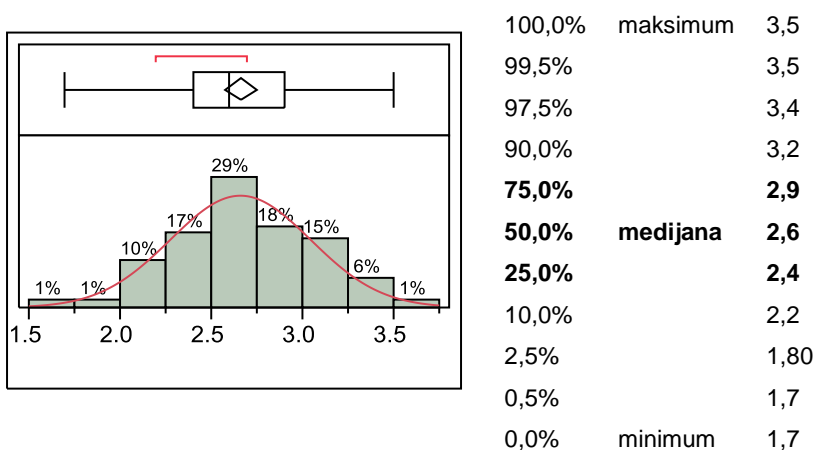
Uvećane vrednosti LVESV su zabeležene kod 31/83 (37,35%) ispitanika, dok su normalne vrednosti LVESV zabeležene kod 52/83 (62,65%) ispitanika (slika 36).



Slika 36. Zapremina leve komore u sistoli među ispitanicima

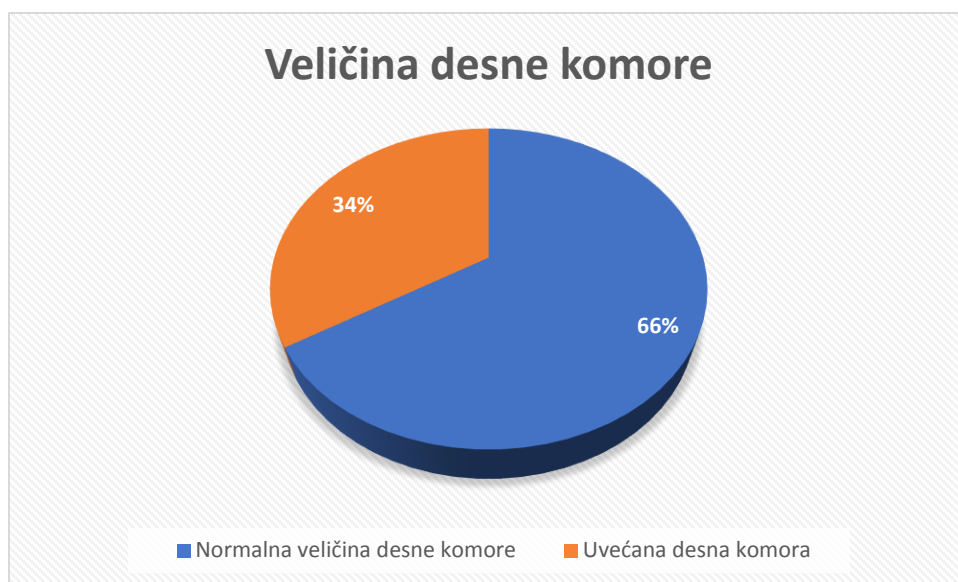
### Dijametar desne komore

Dijametar desne komore do 2,8 cm je smatran za normalan, preko te vrednosti smatrano je da postoji proširena desna komora.



Slika 37. Histogram raspodele vrednosti RV

Uvećanje desne komore zabeleženo je u 28/83 (33,73%) ispitanika, dok je 55/83 (66,27%) ispitanika imalo normalne dimenzije desne komore (slika 38).

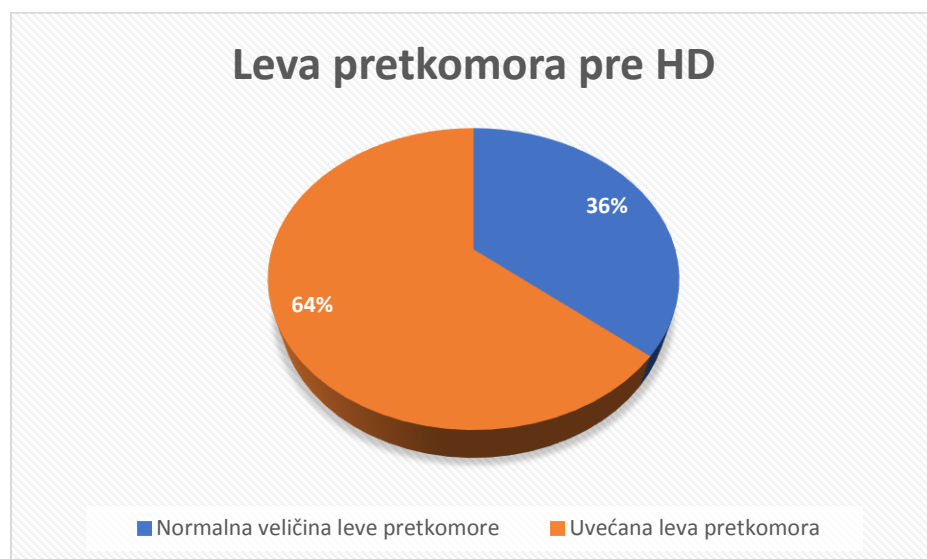


Slika 38. Zastupljenost uvećanja desne komore među ispitanicima

### Zapremina leve pretkomore u sistoli

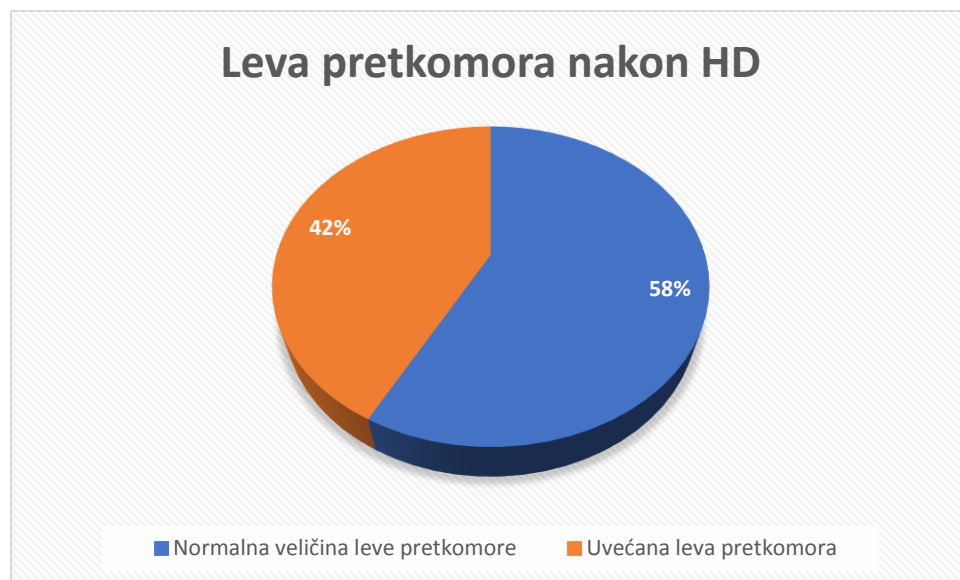
Zapremina leve pretkomore u sistoli indeksirana prema telesnoj površini do 28 ml smatrana je normalnom. Zapremine veće od toga ukazivale su na postojanje proširenja leve pretkomore.

Povišene vrednosti LAVs bile su prisutne kod 53/83 (63,86%) ispitanika, dok su normalne vrednosti LAVs zabeležene kod 30/83 (36,14%) ispitanika pre započinjanja HD (slika 39).



Slika 39. Zapremina leve pretkomore među ispitanicima pre HD

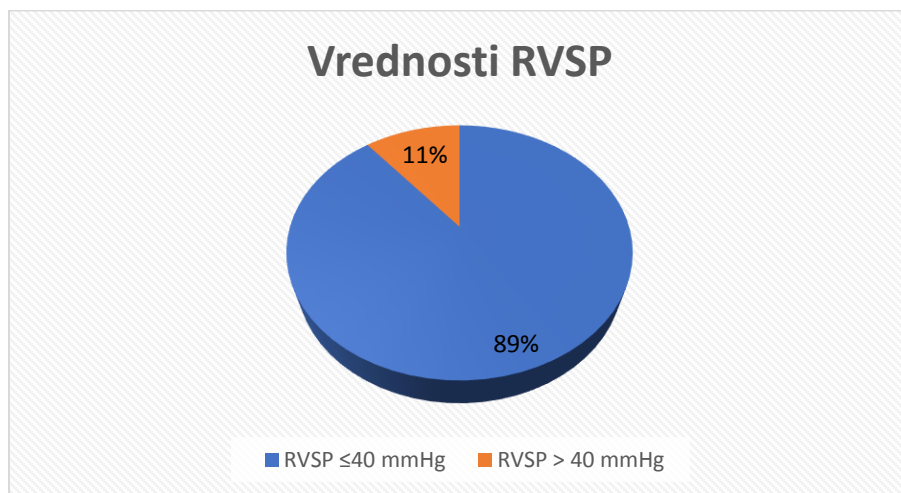
Nakon HD kod 35/83 (42,17%) ispitanika registrovano je uvećanje leve pretkomore, dok je su 48/83 (57,83%) ispitanika imali uredan nalaz LAVs nakon HD (slika 40).



Slika 40. Zapremina leve pretkomore među ispitanicima nakon HD

### Sistolni pritisak u desnoj komori

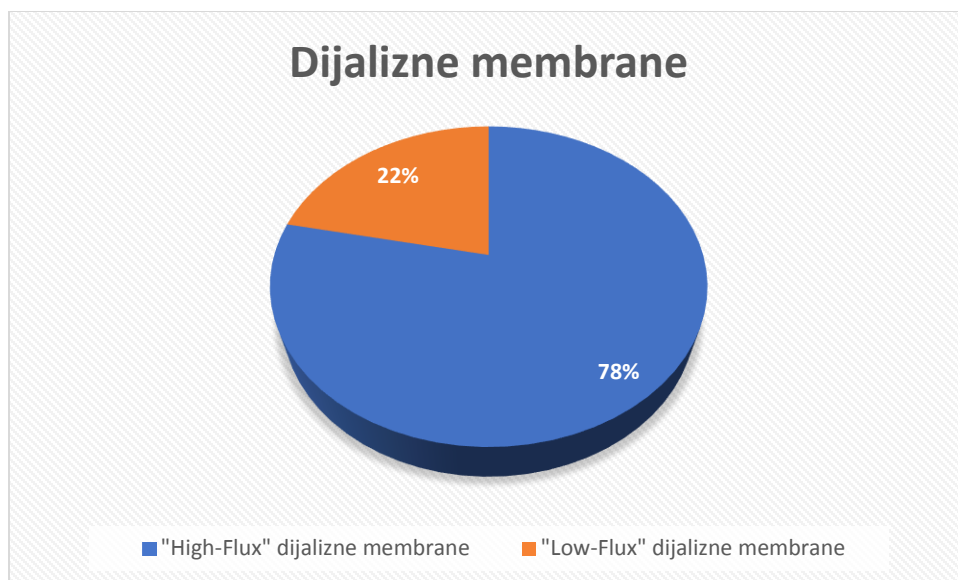
Vrednosti RVSP veće od 40 mmHg smatrane su povišene. Povišen sistolni pritisak u desnoj komori registrovan je kod 9/83 (10,84%) ispitanika dok su normalne vrednosti RVSP registrovane kod 74/83 (89,16%) ispitanika (slika 41).



Slika 41. Vrednosti RVSP kod ispitanika

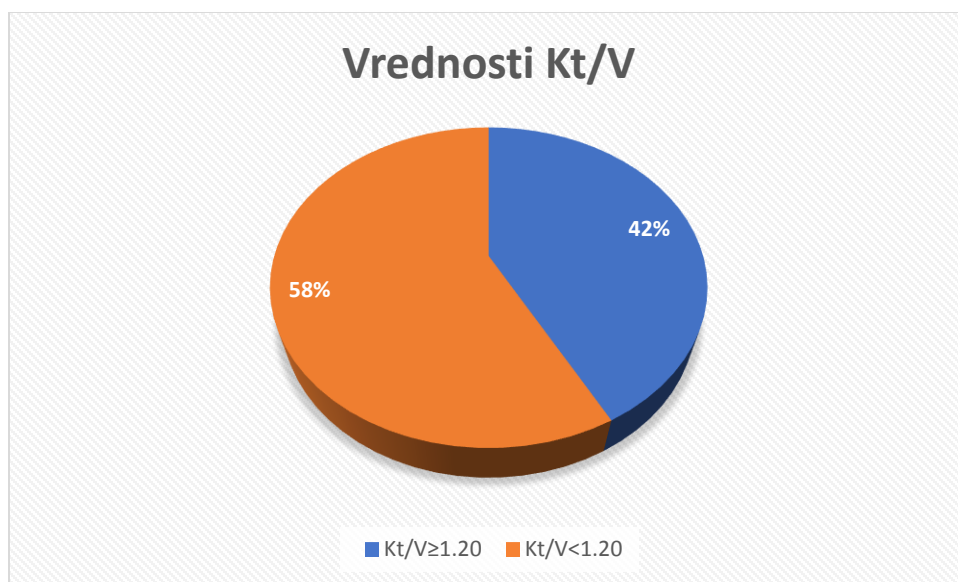
### 4.4. Parametri dijalize ispitanika

Svi ispitanici su na hroničnom programu hemodijalize duže od 3 meseca. Svi se dijaliziraju tri puta nedeljno u trajanju od najmanje 4 sata. Visokoprotodne („High-flux“) membrane su korišćene kod 65/83 (78,31%) ispitanika, dok su niskoprotodne („Low-flux“) dijalizne membrane korišćene kod 18/83 (21,69%) ispitanika (Slika 42).



Slika 42. Zastupljenost upotrebe visoko- i niskoprotočnih membrana među ispitanicima

Srednja vrednost  $Kt/V$  iznosila je 1,14 (95% CI 1,09 – 1,19). Najviša vrednost  $Kt/V$  iznosila je 1,80 dok je najmanja vrednosti  $Kt/V$  iznosila 0,70. Vrednost  $Kt/V$  ispod 1,2 smatrali smo kao indikator neadekvatne HD, prema poslednjim KDIGO vodičima iz 2012 godine. Ustanovljeno je da je samo 35/83 (42,17%) ispitanika imalo  $Kt/V$  veći od 1,20, dok je 48/83 (57,83%) ispitanika imalo vrednosti  $Kt/V$  manje od 1,20 (slika 43).



Slika 43. Vrednosti  $Kt/V$  kod ispitanika

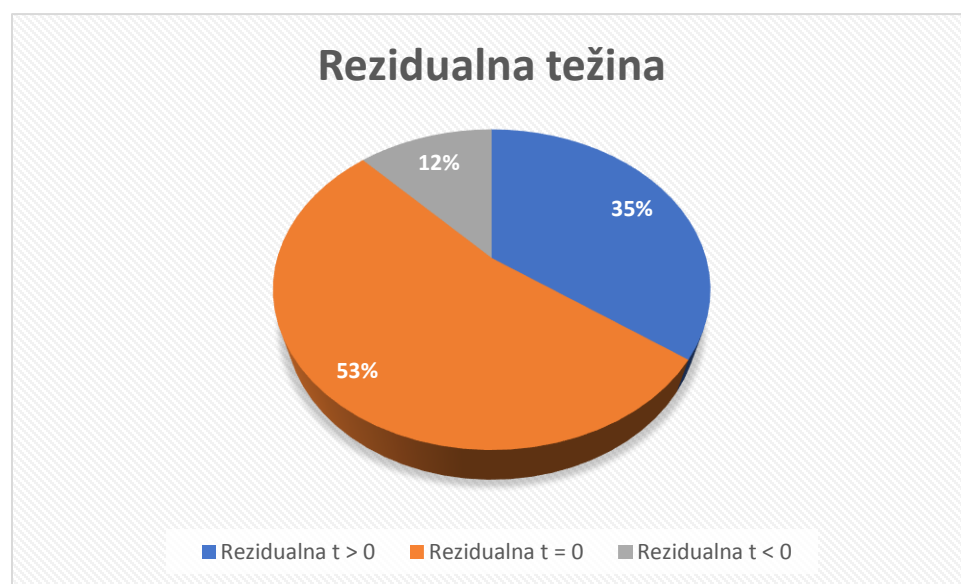
#### 4.5. Suva težina ispitanika

Prosečna težina ispitanika pre HD bila je 76,68 kg (95% CI 73,05 – 80,32), dok je nakon HD bila 73,91 kg (95% CI 70,34 – 77,49). Najveća izmerena težina pre HD bila je 142,1 kg dok je najmanja bila 46,2 kg. Najveća izmerena težina nakon HD bila je 138,5 kg dok je najmanja postdijalizna težina bila 43,5 kg.

Prosečna vrednost suve težine ispitanika bila je 73,73 kg (95% CI 70,18 – 77,49). Najveća izmerena suva težina iznosila je 137 kg a najmanja 43,5 kg.

Prosečna redukcija težine u toku hemodijalize iznosila je 2,77 kg (95% CI 2,55 – 2,99). Najveća redukcija težine iznosila je 5 kg a najmanja 0,5 kg.

Prosečna rezidualna težina iznosila je 0,17 kg (95% CI 0,04 – 0,31), najveća rezidualna težina iznosila je 3,7 kg a najmanja -1 kg, tj. pacijent je nakon HD imao težinu 1 kg ispod svoje idealne (suve) težine. Nakon HD 44/83 (53,01%) ispitanika je imalo idealnu težinu, kod 29/83 (34,94%) registrovana je težina koja je bila iznad idealne, a kod 10/83 (12,04%) je postdijalizna težina bila ispod idealne težine (slika 44).



Slika 44. Procenat zastupljenosti rezidualne težine kod ispitanika

Prosečni donos, odnosno razlika predijalizne i suve težine, iznosio je 2,94 kg (95% CI 2,66 – 3,23). Najveći registrovani donos iznosio je 7,70 kg a najmanji -0,50 kg, što znači da je ispitanik došao na hemodijalizu sa težinom koja je bila 0,5 kg ispod njegove idealne (suve) težine.

Prosečna vrednost ultrafiltracije iznosila je 3,05 l (95% CI 2,83 – 3,27). Najveća vrednost ultrafiltracije iznosila je 5 l, a najmanja 0 l.

#### **4.6. Laboratorijski parametri ispitanika**

Kod ispitanika uzorkovana je krv neposredno pre započinjanja HD i određene su vrednosti sledećih laboratorijskih parametara:

- Hemoglobin (Hgb)
- Glukoza (ŠUK)
- Ukupni holesterol (Hol)
- Trigliceridi (Trig)
- Urea
- Kreatinin (Cr)
- Albumin (Alb)
- C reaktivni protein (CRP)
- Visoko senzitivni troponin T (hsTropT)

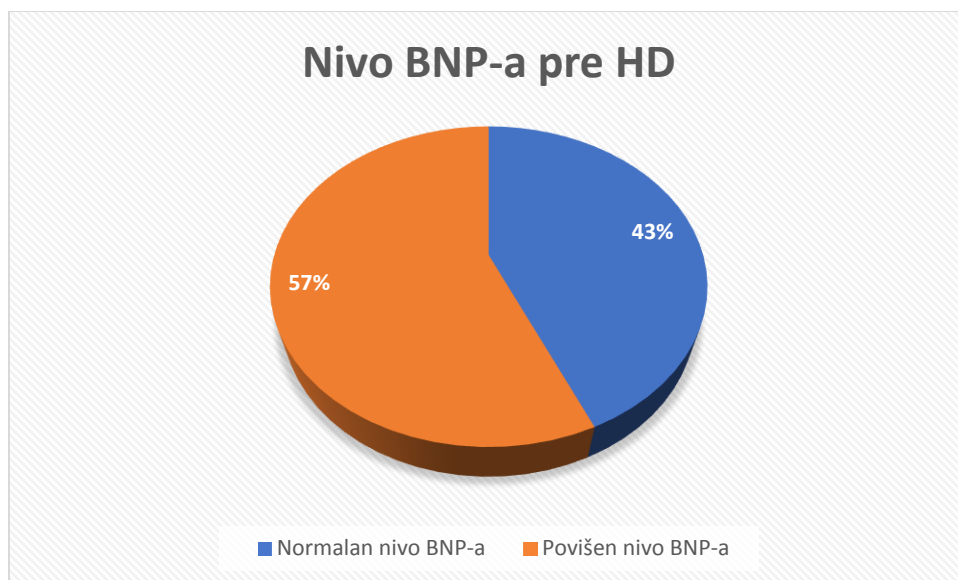


Tabela 8. Laboratorijski parametri

Laboratorijski parametar	Jedinica mere	Srednja vrednost	95 % CI	Minimalna vrednost	Maksimalna vrednost
Hemoglobin	g/l	105,72	101,84 – 109,61	64,00	182,00
Gukoza	mmol/l	6,26	5,88 – 6,64	3,49	13,10
Ukupni holesterol	mmol/l	5,07	4,78 – 5,35	2,01	7,85
Trigliceridi	mmol/l	2,15	1,81 – 2,48	0,69	9,98
Urea	mmol/l	22,89	21,44 – 24,33	8,90	42,80
Kreatinin	μmol/l	880,04	815,02 – 945,05	269	1570
Albumin	g/l	38,04	37,16 – 38,91	27,00	41,00
C reaktivni protein	mg/l	7,60	5,94 – 9,26	0,2	34,6
Visoko senzitivni troponin T	ng/ml	0,074	0,0058 – 0,080	0,008	0,470

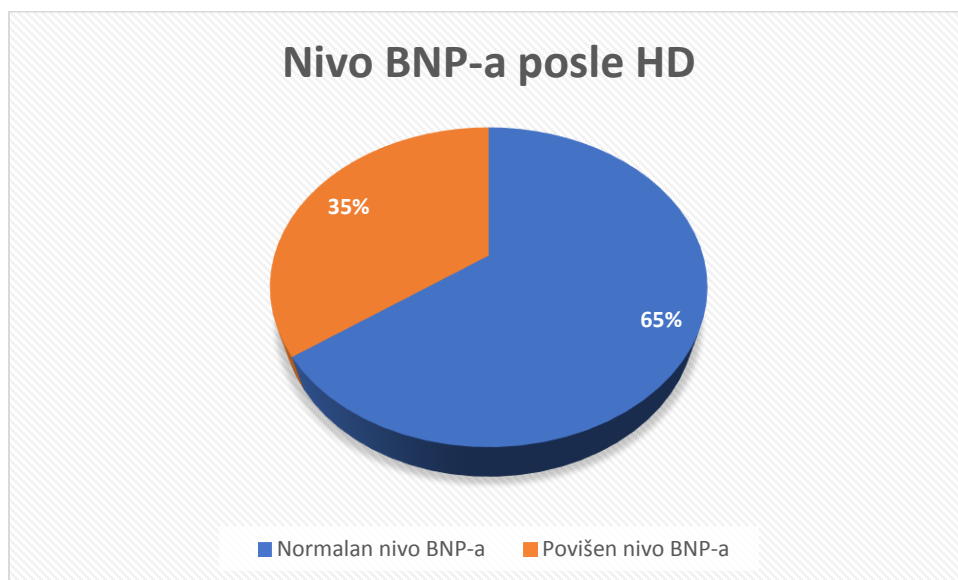
#### 4.7. Vrednosti BNP-a u serumu ispitanika

Srednja vrednost BNP-a u serumu pre HD iznosila je 894,89 pg/ml (95% CI 667,07 – 1122,72). Maksimalna izmerena vrednost BNP-a u serumu pre HD iznosila je 4193,9 pg/ml, dok je minimalna iznosila 59,3 pg/ml. Medijana je iznosila 484,5 pg/ml, a IQR je iznosio 954,7 pg/ml. Vrednosti BNP-a nakon HD kretali su se od 16,4 do 5000 pg/ml, a srednja vrednost je iznosila 487,74 pg/ml (95% CI 317,95 – 657,54). Medijana je iznosila 197,8 pg/ml a IQR je iznosio 473,3 pg/ml. Vrednosti BNP-a u serumu iznad 400 pg/ml smatraju se povišenim kod bolesnika sa ESRD. Pre HD je normalan nivo BNP-a registrovan kod 36/83 ispitanika (43,37%), dok je kod 47/83 (56,63%) ispitanika registrovan povišen nivo BNP-a (slika 45).



Slika 45. Procentualna zastupljenost normalnih i povišenih vrednosti BNP-a pre HD

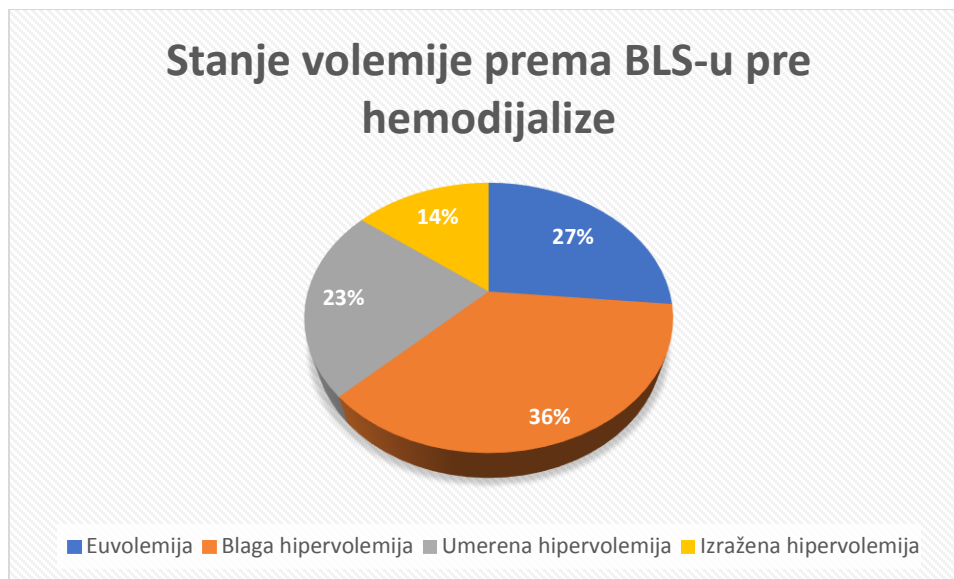
Nakon hemodijalize kod 54/83 (65,06%) ispitanika registrovan je normalan nivo BNP-a u serumu, dok je kod 29/83 (34,94%) ispitanika i dalje registrovan povišen nivo BNP-a (slika 46).



Slika 46. Procentualna zastupljenost normalnih i povišenih vrednosti BNP-a nakon HD

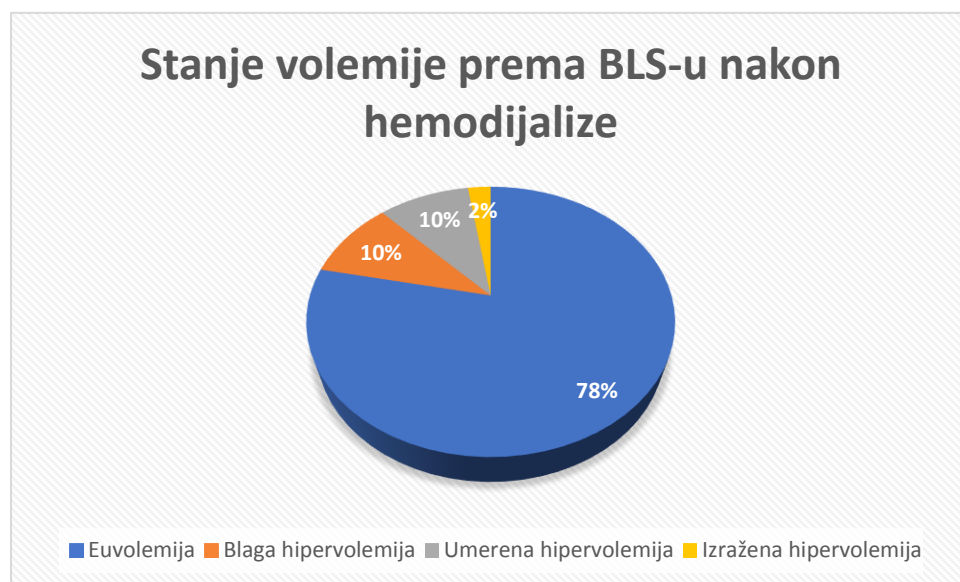
#### 4.8. Ultrazvučni nalaz pluća

Ultrazvučni pregled pluća je mogao da se izvrši kod svih pacijenata (izvodljivost procedure 100%). Vrednosti BLS-a pre hemodijalize kretale su se od 1 do 159. Srednja vrednost BLS-a pre HD iznosila je 18,85 (95% CI 13,72 – 23,99). Medijana je iznosila 11, a IQR 11. Prema vrednostima BLS-a 22/83 (26,51%) ispitanika je bilo euvolemično, 30/83 (36,14%) je imalo blagu hipervolemiju, 19/83 (22,89%) je imalo umerenu hipervolemiju, a 12/83 (14,46%) je imalo izraženu hipervolemiju pre HD (slika 47).



Slika 47. Procentualna zastupljenost različitih stanja volemije određenih pomoću BLS-a pre HD

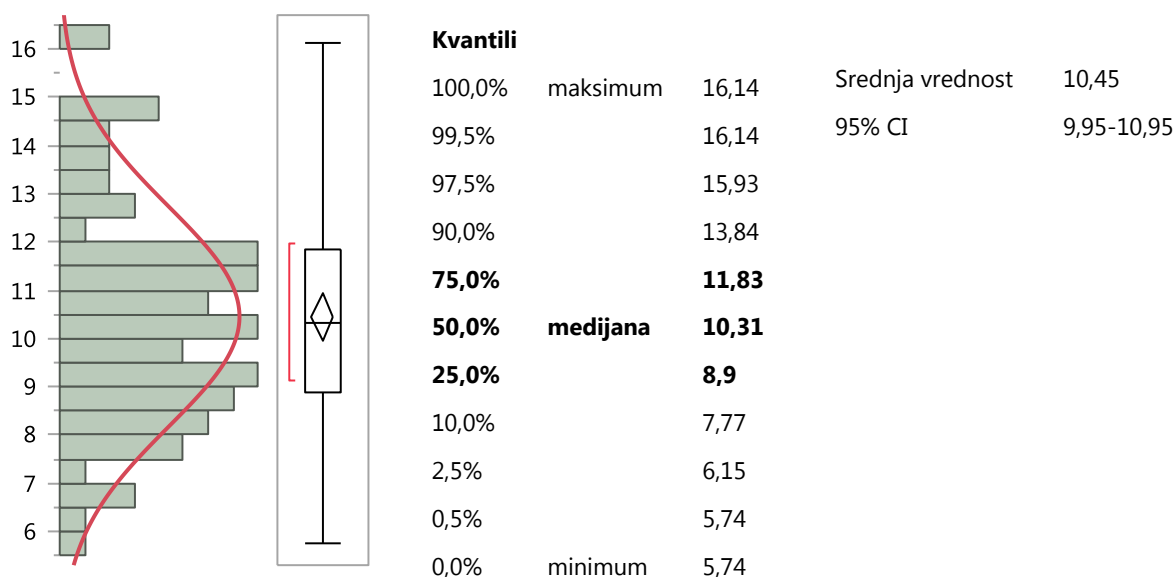
Vrednosti BLS-a posle hemodijalize kretali su se od 0 do 107. Srednja vrednost BLS-a nakon hemodijalize iznosila je 7,30 (95% CI 4,36 – 10,24). Medijana je iznosila 4, a IQR 5. Nakon hemodijalize 65/83 (78,31%) ispitanika je bilo euvolemično, 8/83 (9,64%) ispitanika je imalo blagu hipervolemiju, 8/83 (9,64%) ispitanika je imalo umerenu i 2/83 (2,41%) ispitanika je i dalje imalo izraženu hipervolemiju (Slika 48).



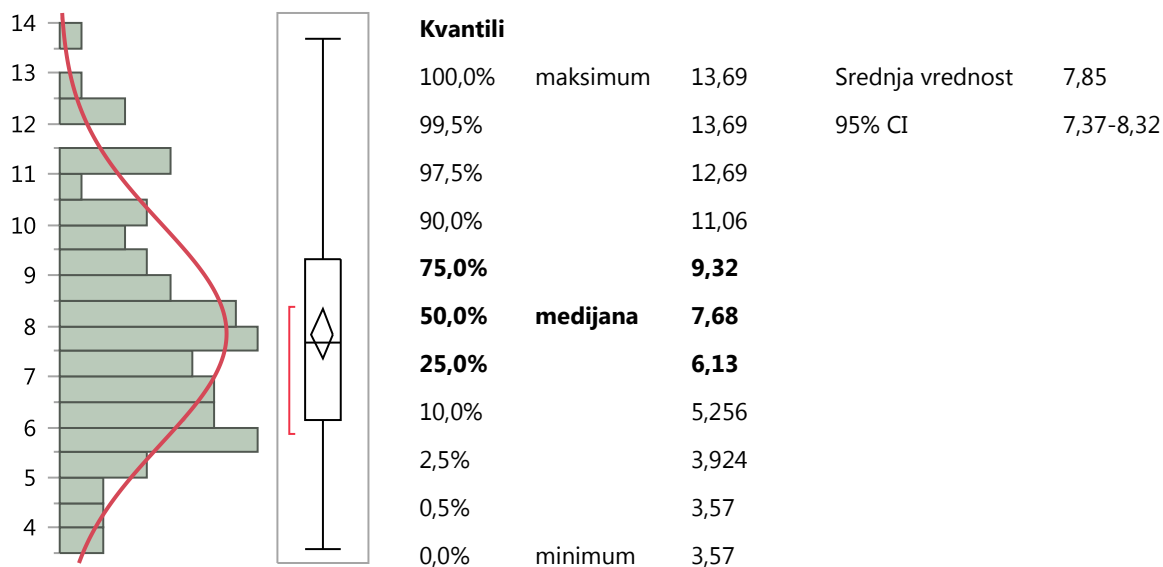
Slika 48. Procentualna zastupljenost različitih stanja volemije određenih pomoću BLS-a post HD

#### 4.9. Dijametri donje šuplje vene

Indeksirani dijametar donje šuplje vene u ekspirijumu kretao se od 5,74 do 16,14 mm/m<sup>2</sup> pre HD. Srednja vrednost pre HD je iznosila 10,45 mm/m<sup>2</sup> (Slika 49). Nakon HD indeksirani dijametar donje šuplje vene u ekspirijumu kretao se od 3,57 do 13,69 mm/m<sup>2</sup>. Srednja vrednost indeksiranog dijametara donje šuplje vene u ekspirijumu iznosila je 7,85 mm/m<sup>2</sup> (slika 50).

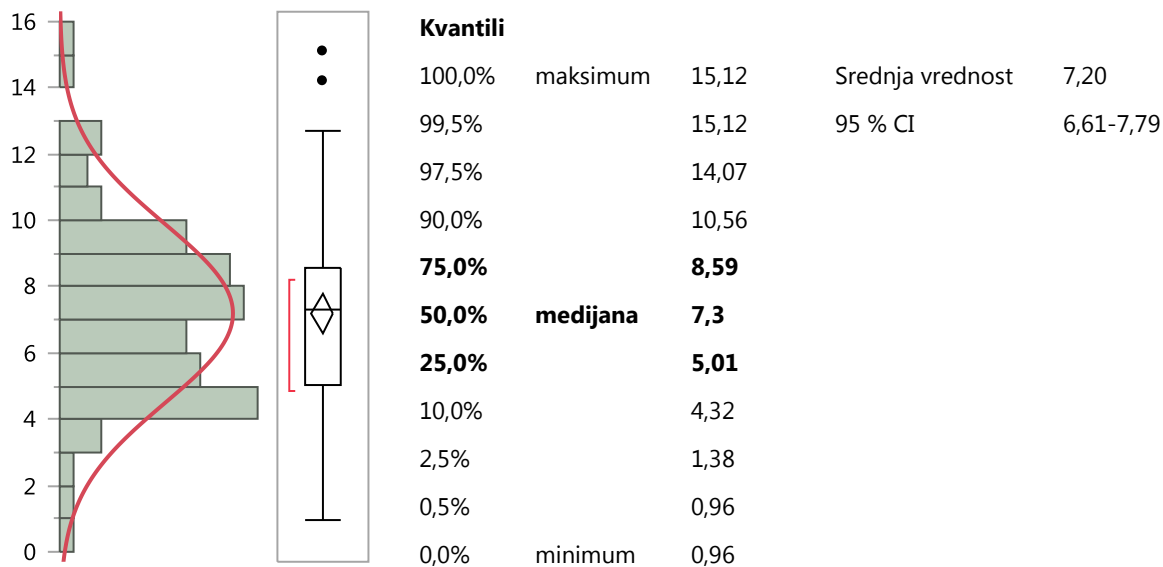


Slika 49. Indeksirani dijametar IVC u ekspirijumu pre HD

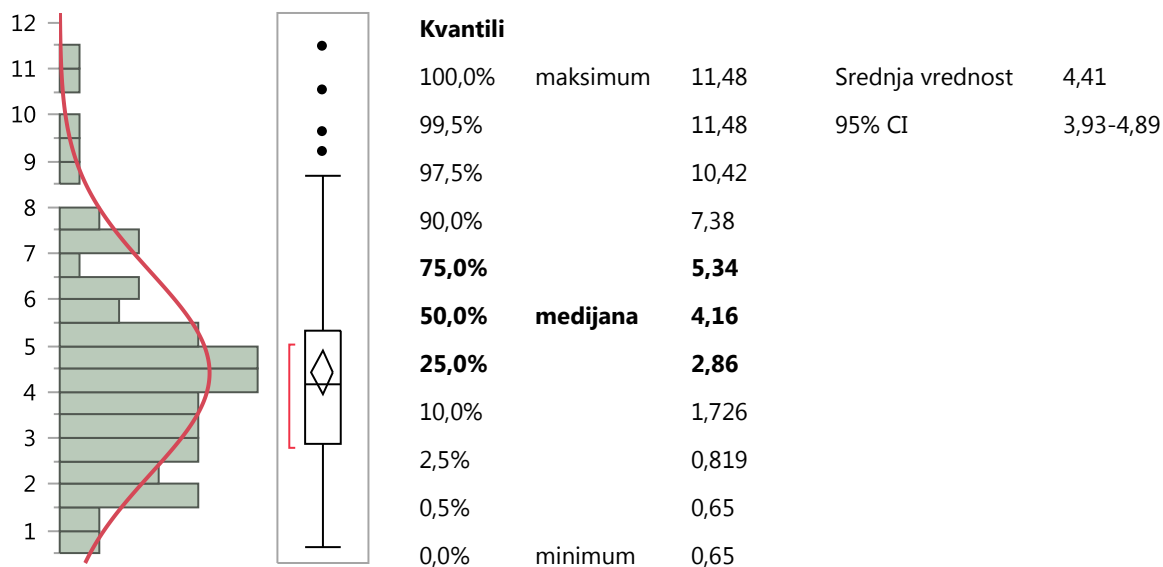


Slika 50. Indeksirani dijametar IVC u ekspirijumu nakon HD

Indeksirani dijametar donje šuplje vene u inspirijumu pre HD kretao se od 0,96 to 15,12 mm/m<sup>2</sup>. Srednja vrednost indeksiranog dijametra donje šuplje vene u inspirijumu iznosila je 7,20 mm/m<sup>2</sup> (slika 51). Nakon HD indeksirani dijametar donje šuplje vene u inspirijumu kretao se od 0,65 do 11,48 m/m<sup>2</sup>. Srednja vrednost je iznosila 4,41 mm/m<sup>2</sup> (slika 52).

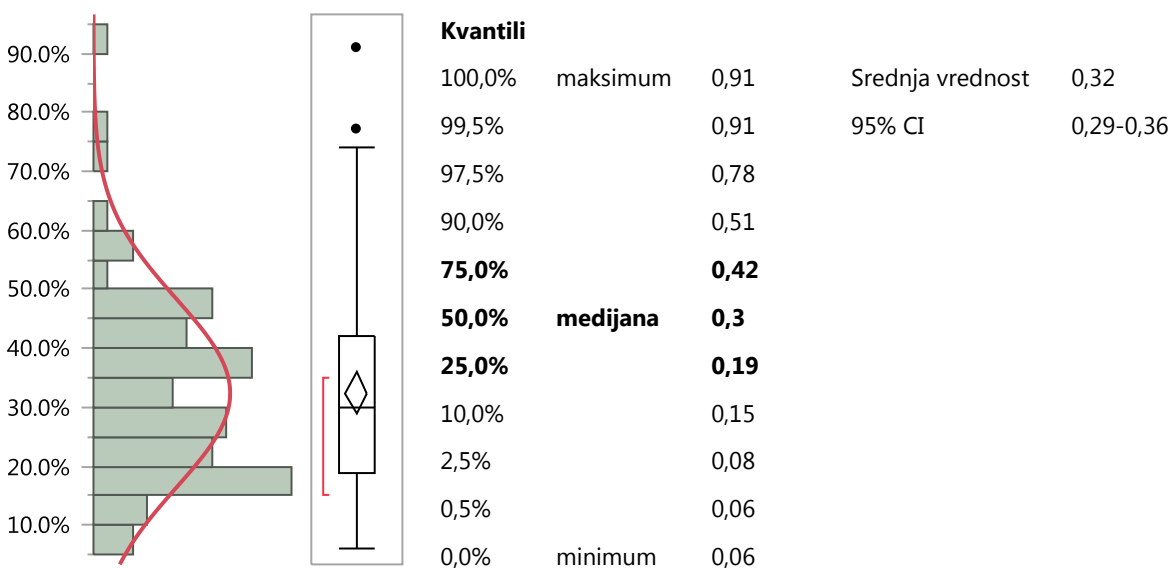


Slika 51. Indeksirani dijametar IVC u inspirijumu pre HD

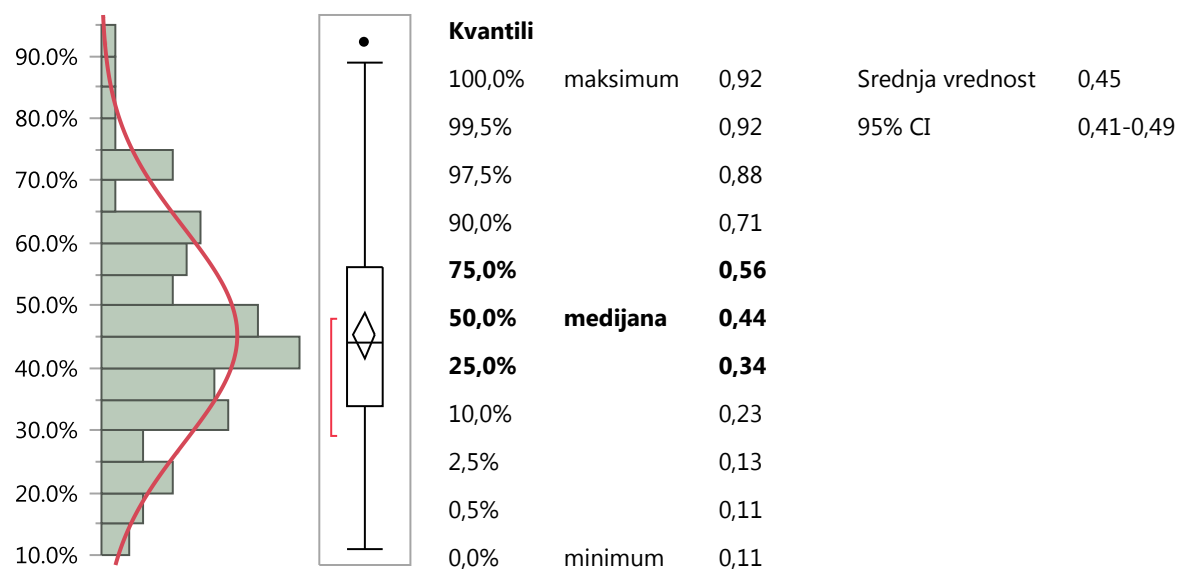


Slika 52. Indeksirani dijametar IVC u inspirijumu nakon HD

CCI se kretao od 6 do 91% pre HD, i od 11 do 92% nakon HD. Srednja vrednost CCI pre HD iznosila je 32% a nakon HD 45% (slike 53 i 54).



Slika 53. CCI pre HD

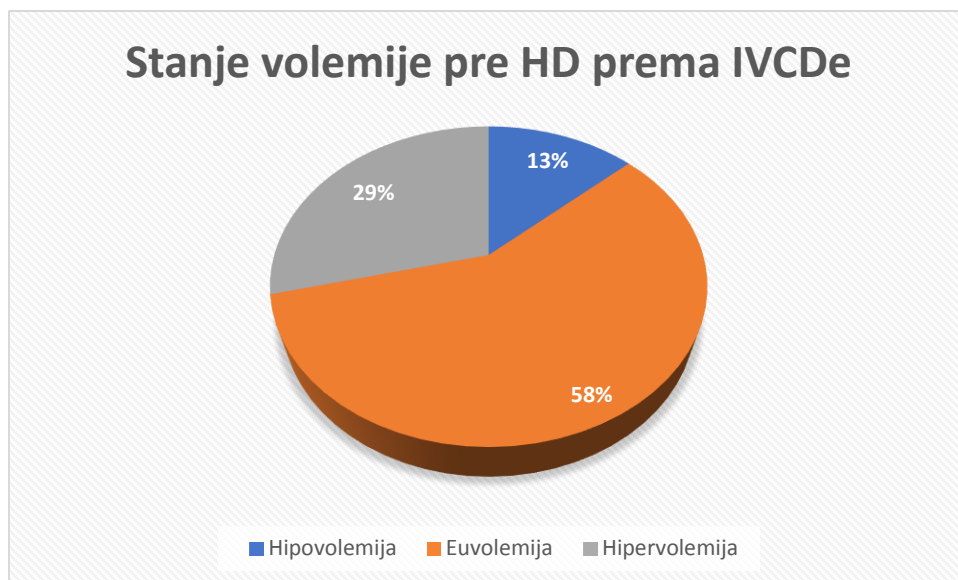


Slika 54. CCI nakon HD

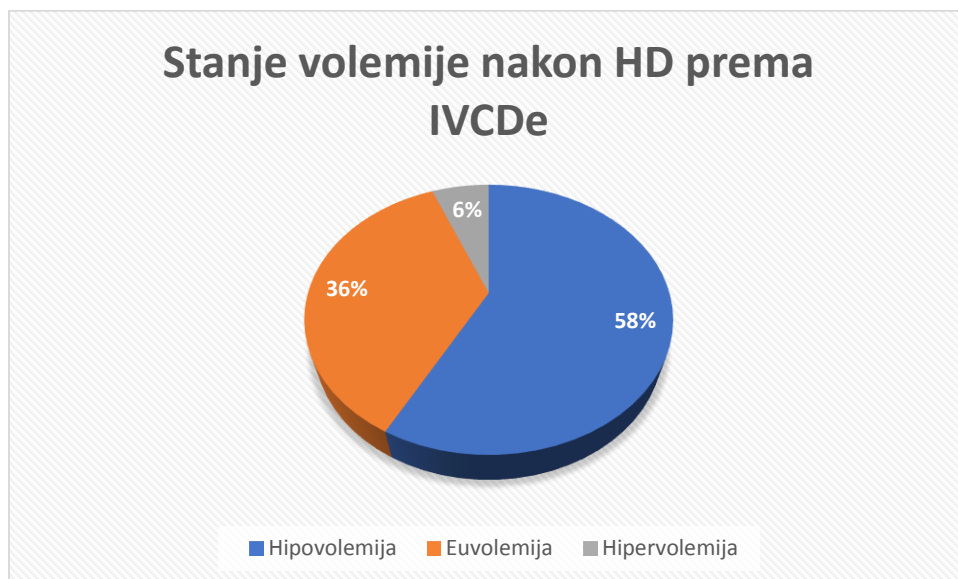
Prema indeksiranim vrednostima donje šuplje vene u ekspirijumu (tabela 9) 24/83 (28,92%) ispitanika je bilo hipervolemično pre HD, dok je 48/83 (57,83%) bilo euvolemično pre HD. 24/83 (28,92%) ispitanika je bilo hipovolemično pre HD na osnovu ovog kriterijuma (slika 55).

Tabela 9. Stanje volemije prema indeksiranim vrednostima donje šuplje vene

Hipovolemija	< 8 mm/m <sup>2</sup>
Euvolemija	8 – 11,5 mm/m <sup>2</sup>
Hipervolemija	> 11,5 mm/m <sup>2</sup>



Slika 55. Procentualna zastupljenost stanja volemije kod ispitanika određena prema indeksiranom dijametri IVC pre HD



Slika 56. Procentualna zastupljenost stanja volemije kod ispitanika određena prema indeksiranom dijametri IVC u ekspirijumu nakon HD

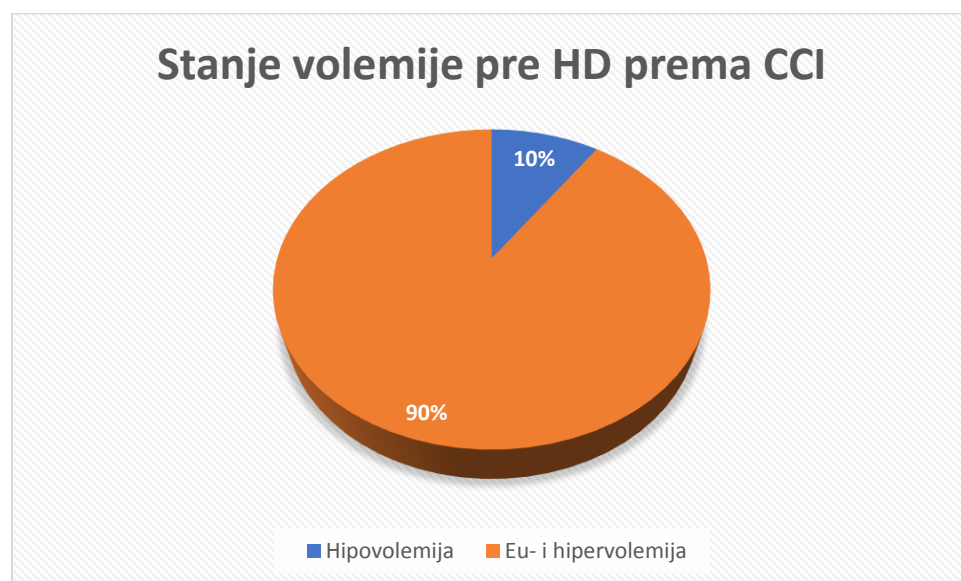
Nakon HD čak 48/83 (57,83%) bolesnika bilo je hipovolemično na osnovu samo ovog kriterijuma. 30/83 (36,14%) ispitanika bilo je euvolemično dok je samo 5/83 (6,02%) ispitanika bilo hipervolemično nakon HD (slika 56).



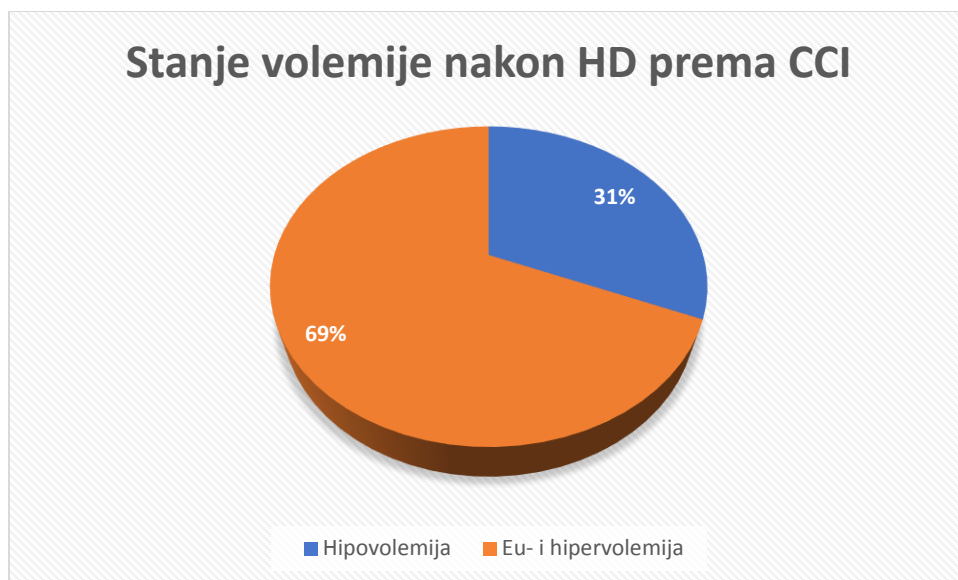
Prema vrednostima CCI (tabela 10) 8/83 (9,64%) ispitanika je bilo hipovolemično pre HD, dok je 57/83 (90,36%) bilo eu- i hipervolemično pre HD (slika 57). Nakon HD 26/83 (31,33%) ispitanika bilo je hipovolemično, dok je 57/83 (68,67%) ispitanika bilo eu- i hipervolemično (slika 58).

Tabela 10. Stanje volemije prema indeksu kolapsibilnosti donje šuplje vene

Volumni status	CCI
Hipovolemija	$\geq 50\%$
Eu- i hipervolemija	$< 50\%$



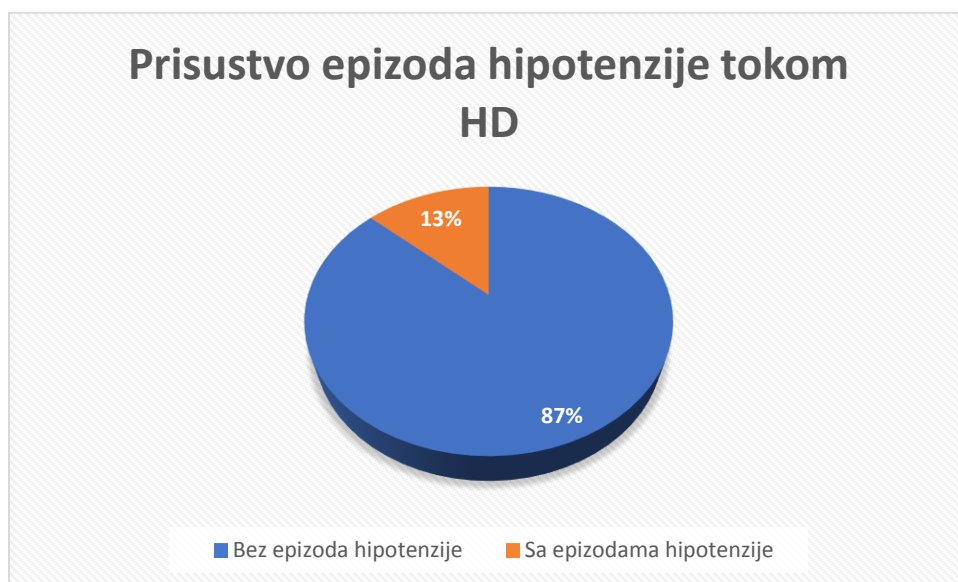
Slika 57. Procentualna zastupljenost stanja volemije kod ispitanika određena prema indeksu kolapsibilnosti IVC pre HD



Slika 58. Procentualna zastupljenost stanja volemije kod ispitanika određena prema indeksu kolapsibilnosti IVC nakon HD

#### 4.10. Epizode hipotenzije tokom hemodijalize

Epizode hipotenzije tokom HD su registrovane kod 11/83 (13,25%) ispitanika, dok kod 72/83 (86,75%) ispitanika epizode hipotenzije nisu registrovane tokom HD (slika 59).

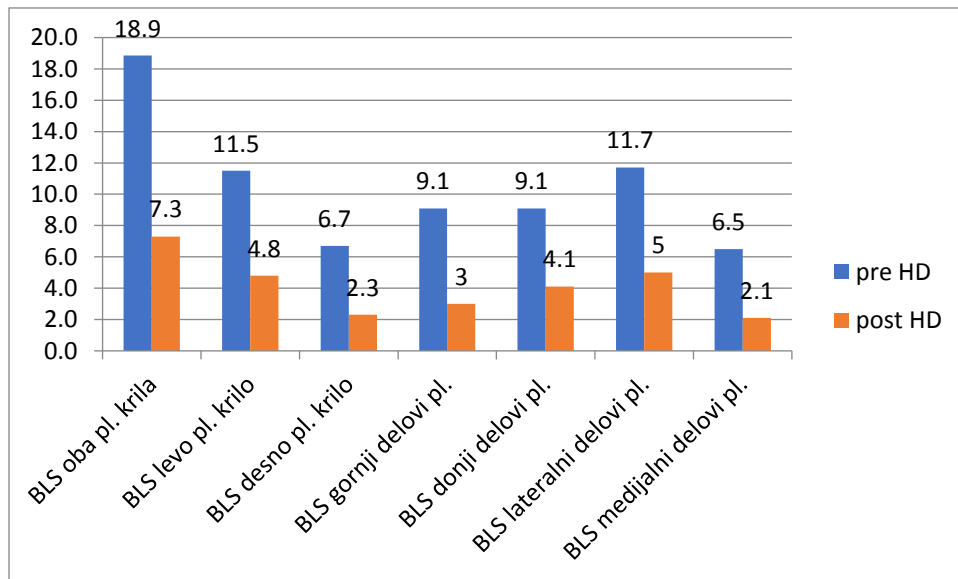


Slika 59. Procenat pojave epizoda hipotenzije kod ispitanika tokom HD

## 4.11. Promena merenih parametara nakon hemodijalize

### 4.11.1. Ultrazvuk pluća nakon hemodijalize

Nakon HD došlo je do signifikantne redukcije BLS, kako nad svih 28 plućnih polja, tako i nad levim, desnim plućnim krilom, kao i u lateralnim, medijalnim, gornjim i donjim delovima grudnog koša ( $p < 0,0001$ ) (slika 60).

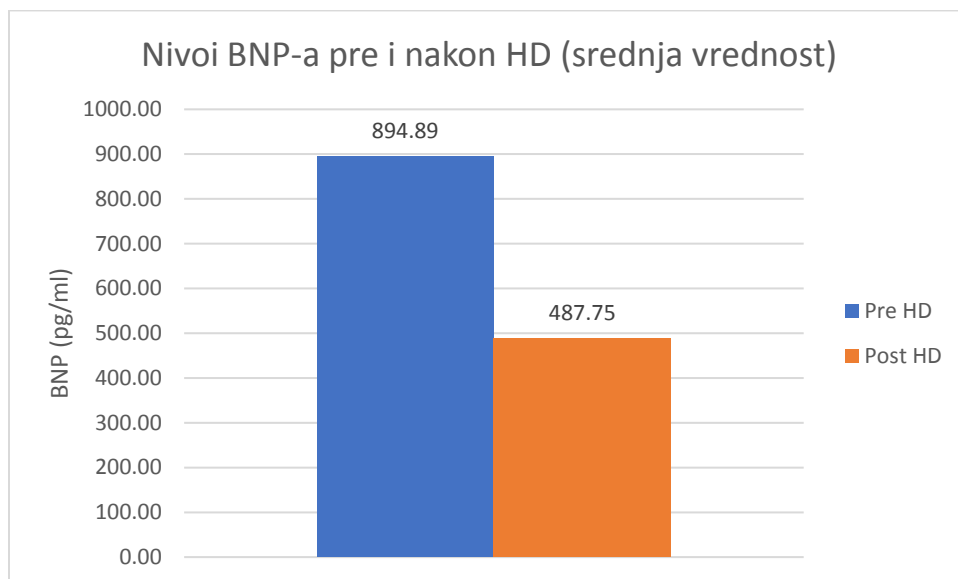


Slika 60. Vrednosti BLS-a pre i nakon HD nad celim grudnim košem, nad levim i desnim hemitoraksom, nad gornjim, donjim, lateralnim i medijalnim delovima grudnog koša.

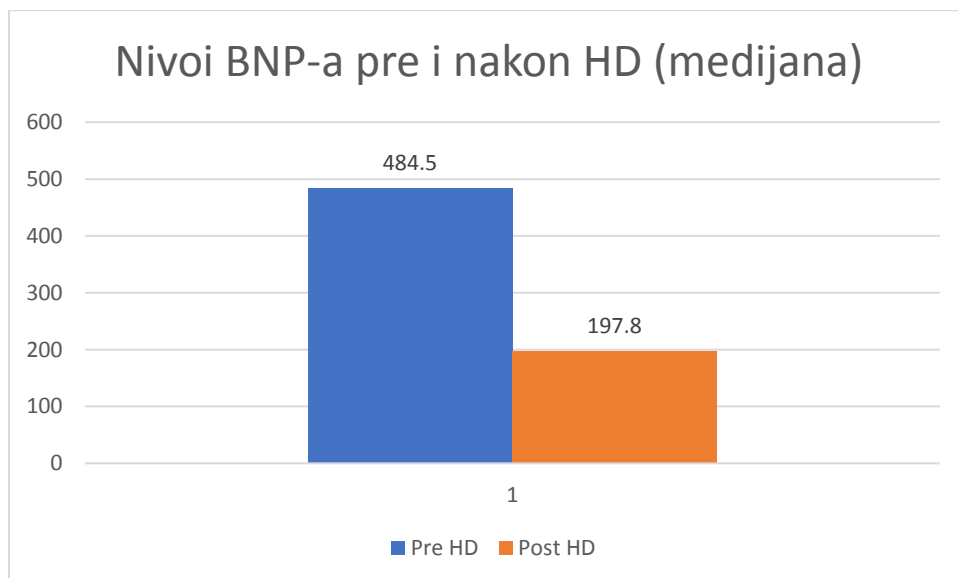
Tabela 11. Raspored plućnih polja nad grudnim košem									
Desni hemithoraks					Levi hemithoraks				
SA	PA	MK	PS	Interkostalni prostor	PS	MK	PA	SA	
LG	LG	MG	MG	II	MG	MG	LG	LG	
LG	LG	MG	MG	III	MG	MG	LG	LG	
LD	LD	MD	MD	IV	MD	MD	LD	LD	
LD	LD	MD	MD	V	/	/	/	/	
Skraćenice: SA: srednjeaksilarno, PA: prednjeaksilarno, MK medioklavikularno, PS: parasternalno, LG: lateralno gore, MG: medijalno gore, LD: lateralno dole, MD: medijalno dole									

#### 4.11.2. Vrednosti BNP-a nakon hemodijalize

Vrednosti BNP-a u krvi su bile signifikantno niže nakon HD u odnosu na vrednosti BNP-a pre HD ( $p < 0,0001$ ). Registrovana je redukcija srednje vrednosti BNP-a za 57,24% (slika 61) i medijane za 165,57% (slika 62).



Slika 61. Srednje vrednosti BNP-a pre i nakon HD



Slika 62. Medijana vrednosti BNP-a pre i nakon HD

#### 4.11.3. Krvni pritisak nakon hemodijalize

Nakon HD došlo je do signifikantnog pada dijasnog (p=0,15) kao i srednjeg arterijskog krvnog pritiska (p=0,0094). Nije registrovan signifikantan pad sistolnog TA nakon HD (p=0,107).

#### 4.11.4. Ehokardiografski parametri nakon hemodijalize

Nakon HD došlo je do signifikantne redukcije dijametra leve pretkomore, unutrašnjih dimenzije leve komore u sistoli i dijastoli, kao i zapremine leve komore u sistoli (tabela 12).

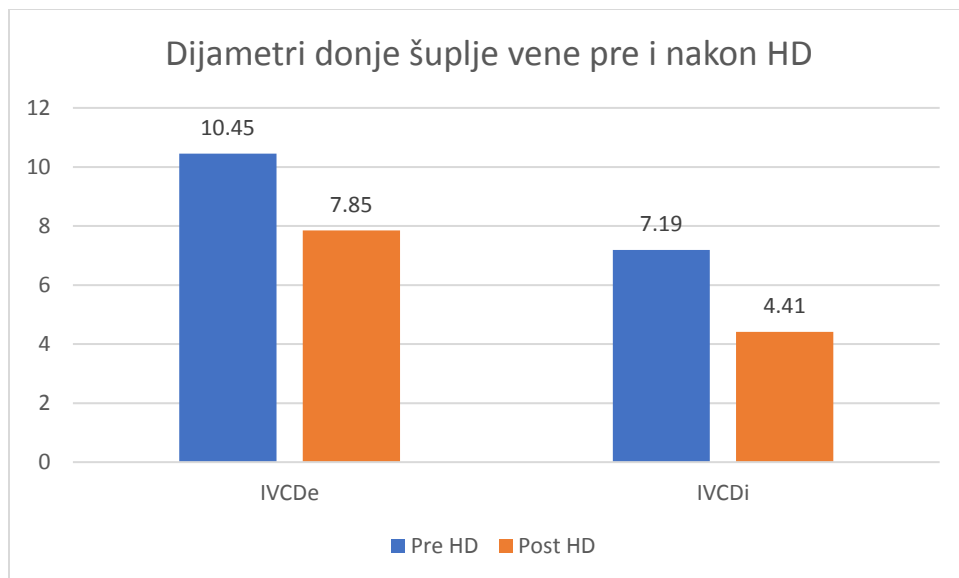
Tabela 12. Ehokardiografski parametri pre i nakon HD

Parametar	Referentni opseg	Pre HD	Post HD	p vrednost
LA (cm)	2,7 – 3,8 (ž) 3,0 – 4,0 (m)	3,78	3,53	< 0,0001
LVIDd (cm)	3,9 – 5,3 (ž) 4,2 – 5,9 (m)	5,21	4,96	< 0,001
LVIDs (cm)	2,0 - 2,6	3,69	3,43	< 0,0001
LAVs (ml)	22 – 52 (ž) 18 – 58 (m)	60,54	52,36	< 0,0001

#### 4.11.5. Dijametri donje šuplje vene nakon hemodijalize

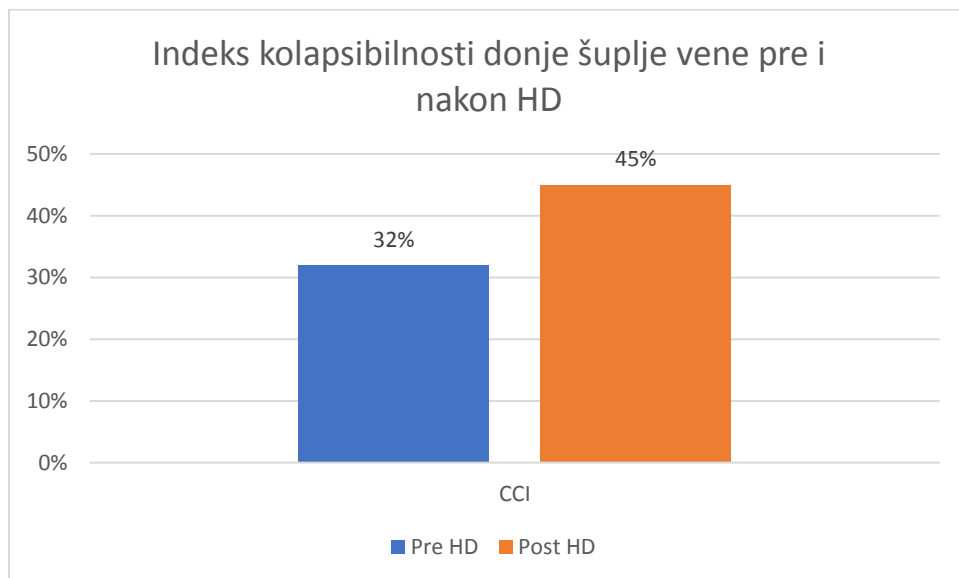
Nakon HD registrovana je signifikantna redukcija svih dijametara donje šuplje vene, kao i signifikantan porast vrednosti CCI. Indeksirane vrednosti dijametra IVC u ekspirijumu nakon HD su pokazale signifikantan pad u odnosu na vrednosti zabeležene pre HD (p<0,0001). Zabeležena je redukcija indeksiranih vrednosti dijametra IVC u ekspirijumu od 38,37% nakon HD (slika 63).

Zabeležena je i signifikantna redukcija indeksiranih vrednosti dijametra IVC u inspirijumu (p<0,0001). Nakon HD zabeležena je redukcija indeksiranih vrednosti dijametra IVC u inspirijumu od 38,66% (slika 64).



Slika 63. Srednje vrednosti dijametara IVC u ekspirijumu i inspirijumu pre i nakon HD

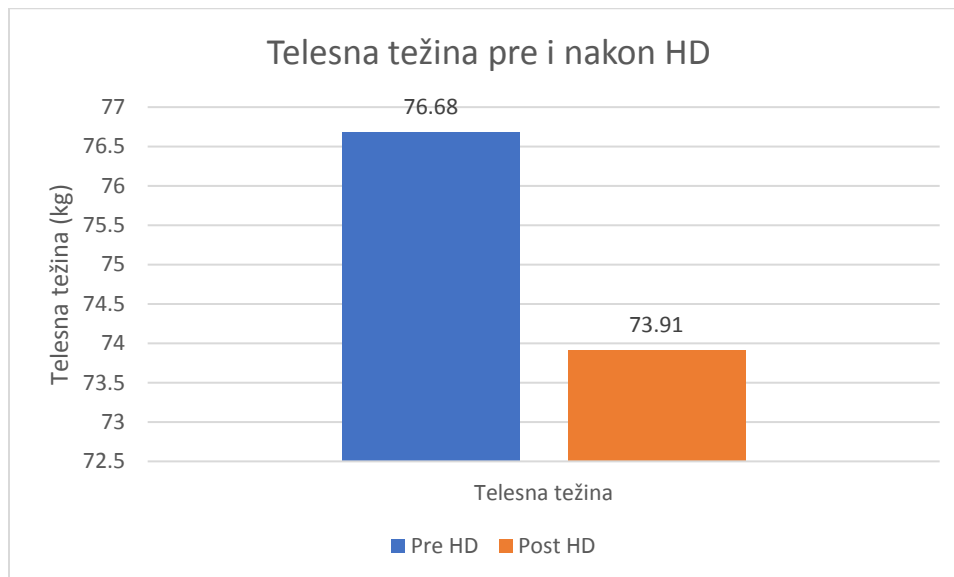
Nakon HD zabeležen je signifikantan porast CCI ( $p < 0,0001$ ). Vrednost CCI nakon HD se uvećale za 40,63%.



Slika 64. Srednja vrednost indeksa kolapsibilnosti IVC pre i nakon HD

#### 4.11.6. Promena telesne težine nakon hemodijalize

Nakon HD došlo je do signifikantne redukcije telesne težine ( $p < 0,001$ ). Redukcija telesne težine iznosila je 3,61% (slika 65).



Slika 65. Redukcija telesne težine

#### 4.12. Međusobna povezanost različitih markera volemije

Nalaz ultrazvuka pluća, odnosno BLS pre i nakon HD pokazao je signifikantnu korelaciju sa ostalim markerima volemije. BLS pre HD pokazao je jaku pozitivnu korelaciju sa BLS-om nakon HD, srednje jaku pozitivnu korelaciju sa vrednostima BNP-a pre i nakon HD, kao i sa indeksiranim vrednostima dijametra IVC u inspirijumu pre HD. Dokazana je i slaba pozitivna korelacija između BLS-a pre HD i IVCDe pre i IVCDi nakon HD. Nije dokazana korelacija između BLS-a pre HD sa jedne i IVCDe nakon HD i CCI pre i nakon HD sa druge strane. BLS nakon HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa BNP-om pre i nakon HD, kao i sa IVCDi pre HD. Slaba pozitivna korelacija dokazana je između BLS-a nakon HD sa jedne i IVCDe pre i nakon HD i IVCDi nakon HD s druge strane. Nije dokazana statistički značajna korelacija između BLS-a nakon HD i CCI pre i nakon HD (tabela 13).

Table 13. Korelacija između UZ pluća i ostalih metoda procene volemije

	BLS pre HD	BLS nakon HD
BLS pre HD	-	0,81 <sup>†</sup>
BLS nakon HD	0,81 <sup>†</sup>	-
BNP pre HD	0,49 <sup>†</sup>	0,44 <sup>†</sup>
BNP nakon HD	0,43 <sup>†</sup>	0,43 <sup>†</sup>
IVCDe pre HD	0,29 <sup>†</sup>	0,29 <sup>†</sup>
IVCDe nakon HD	<i>NS</i>	0,24 <sup>*</sup>
IVCDi pre HD	0,30 <sup>†</sup>	0,33 <sup>†</sup>
IVCDi nakon HD	0,23 <sup>*</sup>	0,23 <sup>*</sup>
CCI pre HD	<i>NS</i>	<i>NS</i>
CCI nakon HD	<i>NS</i>	<i>NS</i>

Spirmanova korelacija –  $\rho$  vrednosti. Statistički signifikantno: <sup>\*</sup> $p < 0,05$ , <sup>†</sup> $p < 0,01$ ,

*NS* – nesignifikantno

Vrednosti BNP-a pre i nakon HD pokazali su signifikantnu korelaciju sa delom drugih markera volemije. BNP pre HD pokazao je jaku pozitivnu korelaciju sa BNP-om posle HD, srednje jaku korelaciju sa BLS pre i nakon HD i slabu pozitivnu korelaciju sa IVCDe pre i nakon HD, kao i sa IVCDi nakon HD. BNP pre HD nije signifikantno korelirao sa IVCDi pre HD, kao ni sa CCI pre i nakon HD. Vrednosti BNP-a nakon HD pokazale su srednje jaku pozitivnu korelaciju sa BLS pre i nakon HD i slabu pozitivnu korelaciju sa IVCDe pre HD. Vrednosti BNP-a nakon HD nisu pokazale signifikantnu korelaciju sa IVCDe nakon HD, IVCDi pre i nakon HD i CCI pre i nakon HD (tabela 14).



Tabela 14. Korelacija između BNP pre i nakon HD i ostalih metoda procene volemije

	BNP pre HD	BNP nakon HD
BNP pre HD	-	0,81 <sup>†</sup>
BNP nakon HD	0,81 <sup>†</sup>	-
BLS pre HD	0,49 <sup>†</sup>	0,44 <sup>†</sup>
BLS nakon HD	0,43 <sup>†</sup>	0,42 <sup>†</sup>
IVCDe pre HD	0,25 <sup>*</sup>	0,23 <sup>*</sup>
IVCDe nakon HD	0,23 <sup>*</sup>	NS
IVCDi pre HD	NS	NS
IVCDi nakon HD	0,24 <sup>*</sup>	NS
CCI pre HD	NS	NS
CCI nakon HD	NS	NS

Spirmanova korelacija –  $\rho$  vrednosti. Statistički signifikantno: <sup>\*</sup> $p < 0,05$ , <sup>†</sup> $p < 0,01$ ,

NS – nesignifikantno

Dijametri IVC u ekspirijumu korelirali su sa većinom ostalih parametara volemije. Vrednosti IVCDe pre HD pokazale su jaku pozitivnu korelaciju sa IVCDe nakon HD, IVCDi pre HD i nakon HD, srednje jaku negativnu korelaciju sa CCI pre HD i slabu negativnu korelaciju sa CCI nakon HD, kao i slabu pozitivnu korelaciju sa BNP-om pre i nakon HD i BLS-om pre i nakon HD. Vrednosti IVCDe nakon HD pokazale su jaku pozitivnu korelaciju sa IVCDi pre HD i IVCDi nakon HD, srednje jaku negativnu korelaciju sa CCI pre i nakon HD i slabu pozitivnu korelaciju sa BNP-om pre HD, kao i sa BLS-om nakon HD. Nije dokazana signifikantna korelacija sa BLS-om pre HD i BNP-om nakon HD (tabela 15).

Dijametri IVC u inspirijumu su takođe korelirali sa većinom ostalih parametara volemije. Vrednosti IVCDi pre HD pokazale su jaku pozitivnu korelaciju sa IVCDi nakon HD, IVCDe pre HD i nakon HD, kao i jaku negativnu korelaciju sa CCI pre HD i nakon HD. Takođe je dokazana srednje jaka pozitivna korelacija između IVCDi pre HD i BLS-a pre i nakon HD. Nije dokazana signifikantna korelacija između IVCDi pre HD i BNP-a pre i nakon HD. Vrednosti IVCDi nakon HD pokazale su jaku pozitivnu korelaciju sa IVCDe pre i nakon HD i jaku negativnu korelaciju sa CCI pre i nakon HD, kao i slabu pozitivnu korelaciju sa BNP-om pre HD, i sa BLS-om pre i nakon HD. Nije dokazana signifikantna korelacija sa BNP-om posle HD (tabela 15).

Tabela 15. Korelacija između dijametara IVC pre i nakon HD i ostalih metoda procene volemije

	IVCe pre HD	IVCe nakon HD	IVCi pre HD	IVCi nakon HD
IVCDe pre HD	-	0,77 <sup>†</sup>	0,81 <sup>†</sup>	0,55 <sup>†</sup>
IVCDe nakon HD	0,77 <sup>†</sup>	-	0,67 <sup>†</sup>	0,74 <sup>†</sup>
IVCDi pre HD	0,81 <sup>†</sup>	0,67 <sup>†</sup>	-	0,71 <sup>†</sup>
IVCDi nakon HD	0,55 <sup>†</sup>	0,74 <sup>†</sup>	0,71 <sup>†</sup>	-
CCI pre HD	-0,36 <sup>†</sup>	-0,35 <sup>†</sup>	-0,82 <sup>†</sup>	-0,61 <sup>†</sup>
CCI nakon HD	-0,27 <sup>*</sup>	-0,31 <sup>†</sup>	-0,58 <sup>†</sup>	-0,81 <sup>†</sup>
BNP pre HD	0,25 <sup>*</sup>	0,23 <sup>*</sup>	NS	0,24 <sup>*</sup>
BNP nakon HD	0,23 <sup>*</sup>	NS	NS	NS
BLS pre HD	0,29 <sup>†</sup>	NS	0,30 <sup>†</sup>	0,23 <sup>*</sup>
BLS nakon HD	0,29 <sup>†</sup>	0,24 <sup>*</sup>	0,33 <sup>†</sup>	0,23 <sup>*</sup>

Statistički signifikantno: <sup>\*</sup>p<0,05, <sup>†</sup>p< 0,01, NS – nesignifikantno. Plava polja - r vrednosti  
 Pirsonove korelacije, bela polja - p vrednosti Spirmanove korelacije

Vrednosti CCI pre HD pokazale su jaku pozitivnu korelaciju sa vrednostima CCI nakon HD, jaku negativnu korelaciju sa vrednostima IVCDi pre i nakon HD, srednje jaku negativnu korelaciju sa vrednostima IVCDe pre i nakon HD. Nije utvrđena signifikantna korelacija sa vrednostima BNP-a pre i nakon HD i sa BLS-om pre i nakon HD. Vrednosti CCI nakon HD pokazale su jaku negativnu korelaciju sa vrednostima IVCDi pre i nakon HD, srednje jaku negativnu korelaciju sa vrednostima IVCDe nakon HD, kao i slabu negativnu korelaciju sa IVCDe pre HD. Nije utvrđena signifikantna korelacija sa vrednostima BNP-a pre i nakon HD i sa BLS-om pre i nakon HD (tabela 16).

Tabela 16. Korelacija između CCI pre i nakon HD i ostalih metoda procene volemije

	CCI pre HD	CCI nakon HD
CCI pre HD	-	0,64 <sup>†</sup>
CCI nakon HD	0,64 <sup>†</sup>	-
IVCDe pre HD	-0,36 <sup>†</sup>	-0,27*
IVCDe nakon HD	-0,35 <sup>†</sup>	-0,31 <sup>†</sup>
IVCDi pre HD	-0,82 <sup>†</sup>	-0,58 <sup>†</sup>
IVCDi nakon HD	-0,61 <sup>†</sup>	-0,81 <sup>†</sup>
BNP pre HD	NS	NS
BNP nakon HD	NS	NS
BLS pre HD	NS	NS
BLS nakon HD	NS	NS

Statistički signifikantno: \* $p < 0,05$ , <sup>†</sup> $p < 0,01$ , NS – nesignifikantno. Plava polja - r vrednosti Pirsonove korelacije, bela polja - p vrednosti Spirmanove korelacije

#### 4.13. Povezanost markera volemije i ehokardiografskih parametara

Nalaz UZ pluća tj. BLS-a i vrednosti BNP-a su pokazali neki stepen korelacije sa većinom ehokardiografskih parametara, najčešće onih parametara koji su opisivali dijametre i zapremine srčanih šupljina, ali i sa drugima. Tako je BLS pre HD pokazao srednje jaku pozitivnu korelaciju sa sledećim parametrima: LA pre i nakon HD, LVIDs pre i nakon HD, LAVs pre i nakon HD, LVEDV, LVEDS, debljinom IVS i LVPW. BLS pre HD takođe je pokazao slabu pozitivnu korelaciju sa LVIDd pre i nakon HD i sa RV, kao i slabu negativnu korelaciju sa EF. Nije dokazana signifikantna korelacija između BLS-a pre HD i E/A, E/e' i RVSP (tabela 17).

BLS nakon HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa LA pre HD, LVEDV, LVEDS i sa debljinom IVS i LVPW. BLS pre HD takođe je pokazao slabu pozitivnu korelaciju sa LA post HD, LVIDd pre HD i LVIDs pre HD, LAVs pre i nakon HD i sa RV. Nije dokazana signifikantna korelacija između BLS-a pre HD i LVIDd post HD, LVIDs post HD, EF, E/A, E/e' i RVSP (tabela 17).

BNP pre HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa sledećim parametrima: LA pre i nakon HD, LAVs nakon HD i LVEDS. BLS pre HD takođe je pokazao srednje jaku negativnu korelaciju sa EF, kao i slabu pozitivnu korelaciju sa LVIDs pre i nakon HD, LAVs pre HD, LVEDV. Nije dokazana signifikantna korelacija između vrednosti BNP-a pre HD i LVIDd pre i nakon HD, RV, IVS, LVPW, E/A, E/e' i RVSP (tabela 17).

BNP nakon HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa sledećim parametrima: LA pre i nakon HD i LVEDS. BLS pre HD takođe je pokazao srednje jaku negativnu korelaciju sa EF, kao i slabu pozitivnu korelaciju sa LVIDs pre i nakon HD, LAVs pre i nakon HD, LVESV. Nije dokazana signifikantna korelacija između vrednosti BNP-a nakon HD i LVIDd pre i nakon HD, LVEDV, RV, IVS, LVPW, E/A, E/e' i RVSP (tabela 17).

Tabela 17. Korelacija između UZ pluća, nivoa BNP-a i ehokardiografskih parametara

	BLS pre HD	BLS post HD	BNP pre HD	BNP post HD
LA pre HD	0,31 <sup>†</sup>	0,31 <sup>†</sup>	0,34 <sup>†</sup>	0,33 <sup>†</sup>
LA post HD	0,30 <sup>†</sup>	0,28*	0,31 <sup>†</sup>	0,31 <sup>†</sup>
LVIDd pre HD	0,28 <sup>†</sup>	0,23*	NS	NS
LVIDd post HD	0,27*	NS	NS	NS
LVIDs pre HD	0,31 <sup>†</sup>	0,23*	0,23*	0,22*
LVIDs post HD	0,32 <sup>†</sup>	NS	0,26*	0,27*
LAVS pre HD	0,32 <sup>†</sup>	0,28*	0,28*	0,26*
LAVS post HD	0,33 <sup>†</sup>	0,29 <sup>†</sup>	0,30 <sup>†</sup>	0,28 <sup>†</sup>
LVEDV	0,43 <sup>†</sup>	0,44 <sup>†</sup>	0,27*	NS
LVESV	0,43 <sup>†</sup>	0,39 <sup>†</sup>	0,34 <sup>†</sup>	0,30 <sup>†</sup>
RV	0,24*	0,28*	NS	NS
IVS	0,35 <sup>†</sup>	0,30 <sup>†</sup>	NS	NS
LVPW	0,33 <sup>†</sup>	0,32 <sup>†</sup>	NS	NS
EF	-0,26*	NS	-0,35 <sup>†</sup>	-0,38 <sup>†</sup>
E/A	NS	NS	NS	NS
E/e'	NS	NS	NS	NS
RVSP	NS	NS	NS	NS

ρ vrednosti Spirmanove korelacije. Statistički signifikantno: \*p<0,05, <sup>†</sup>p< 0,01, NS = nesignifikantna korelacija

Dijametri IVC i CCI su pokazali određen stepen korelacije sa većinom ehokardiografskih parametara. IVCDe pre HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa LVIDd nakon HD, LVIDs pre i nakon HD i sa E/A, slabu pozitivnu korelaciju sa LA pre i nakon HD, LVIDd pre HD, LAVs pre i nakon HD i sa RV, kao i slabu negativnu korelaciju sa EF. Nije dokazana signifikantna korelacija između IVCD e pre HD i LVEDV, LVESV, IVS, LVPW, E/e' i RVSP (tabela 18).

IVCDe nakon HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa LVIDd pre i nakon HD, LVIDs pre i nakon HD, LAVs pre HD, slabu pozitivnu korelaciju sa LA pre i nakon HD, LAVs

nakon HD, LVEDV, IVS, LVPW, i E/A. Nije dokazana signifikantna korelacija između IVCDi nakon HD i LVESV, EF, E/e' i RVSP (tabela 18).

IVCDi pre HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa LVIDd pre i nakon HD, LVIDs pre i nakon HD, LAVs pre i nakon HD, RV i E/A, srednje jaku negativnu korelaciju sa EF. Takođe je dokazana slaba pozitivna korelacija sa LA pre i nakon HD, LVEDV, LVESV, IVS i LVPW. Nije dokazana signifikantna korelacija između IVCDi pre HD i E/e' i RVSP (tabela 18).

IVCDi nakon HD pokazao je srednje jaku pozitivnu korelaciju sa LVIDd pre i nakon HD, LVIDs pre i nakon HD, LAVs pre i nakon HD, LVEDV, IVS, LVPW i E/A. Takođe je dokazana slaba pozitivna korelacija sa LA pre i nakon HD i LVESV. Nije dokazana signifikantna korelacija između IVCDi pre HD sa jedne i RV, EF, E/e' i RVSP sa druge strane (tabela 18).

CCI pre HD pokazao je srednje jaku negativnu korelaciju sa LVIDd pre i nakon HD, LVIDs pre HD, LAVs nakon HD, RV, IVS i LVPW. Takođe je dokazana slaba negativna korelacija sa LA pre i nakon HD, LVIDs nakon HD, LAVs pre HD, LVEDV i LVESV i E/A. Nije dokazana signifikantna korelacija između CCI pre HD sa jedne i EF, E/e' i RVSP sa druge strane (tabela 18).

CCI nakon HD pokazao je srednje jaku negativnu korelaciju sa LVIDd nakon HD, LAVs nakon HD, IVS i LVPW i E/A. Takođe je dokazana slaba negativna korelacija sa LA nakon HD, LVIDd pre HD, LVIDs pre i nakon HD, LAVs pre HD i LVEDV. Nije dokazana signifikantna korelacija između CCI pre HD sa jedne i LA pre HD, LVESV, RV, EF, E/e' i RVSP sa druge strane (tabela 18).

Tabela 18. Korelacija između dijametara IVC u ekspirijumu i inspirijumu i ehokardiografskih parametara

	IVCDe pre HD	IVCDe post HD	IVCDi pre HD	IVCDi post HD	CCI pre HD	CCI post HD
LA pre HD	0,22*	0,29 <sup>†</sup>	0,27*	0,26*	-0,23*	NS
LA post HD	0,23*	0,26*	0,27*	0,27*	-0,25*	-0,23*
LVIDd pre HD	0,25*	0,31 <sup>†</sup>	0,37 <sup>†</sup>	0,37 <sup>†</sup>	-0,37 <sup>†</sup>	-0,29 <sup>†</sup>
LVIDd post HD	0,32 <sup>†</sup>	0,35 <sup>†</sup>	0,43 <sup>†</sup>	0,39 <sup>†</sup>	-0,36 <sup>†</sup>	-0,37 <sup>†</sup>
LVIDs pre HD	0,41 <sup>†</sup>	0,44 <sup>†</sup>	0,47 <sup>†</sup>	0,36 <sup>†</sup>	-0,33 <sup>†</sup>	-0,28*
LVIDs post HD	0,44 <sup>†</sup>	0,43 <sup>†</sup>	0,47 <sup>†</sup>	0,33 <sup>†</sup>	-0,29 <sup>†</sup>	-0,27*
LAVS pre HD	0,27*	0,30 <sup>†</sup>	0,34 <sup>†</sup>	0,36 <sup>†</sup>	-0,27*	-0,25*
LAVS post HD	0,29 <sup>†</sup>	0,28*	0,38 <sup>†</sup>	0,40 <sup>†</sup>	-0,32 <sup>†</sup>	-0,33 <sup>†</sup>
LVEDV	NS	0,24*	0,24*	0,32 <sup>†</sup>	-0,26*	-0,26*
LVESV	NS	NS	0,26*	0,27*	-0,26*	NS
RV	0,26*	NS	0,34 <sup>†</sup>	NS	-0,33 <sup>†</sup>	NS
IVS	NS	0,23*	0,25*	0,30 <sup>†</sup>	-0,34 <sup>†</sup>	-0,32 <sup>†</sup>
LVPW	NS	0,25*	0,27*	0,31 <sup>†</sup>	-0,36 <sup>†</sup>	-0,30 <sup>†</sup>
EF	-0,27*	NS	-0,30 <sup>†</sup>	NS	NS	NS
E/A	0,30 <sup>†</sup>	0,29 <sup>†</sup>	0,33 <sup>†</sup>	0,36 <sup>†</sup>	-0,27 <sup>†</sup>	-0,32 <sup>†</sup>
E/e'	NS	NS	NS	NS	NS	NS
RVSP	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Statistički signifikantno: \*p<0,05, <sup>†</sup>p< 0,01, NS – nesignifikantno. Plava polja - r vrednosti  
 Pirsonove korelacije, bela polja - p vrednosti Spirmanove korelacije

#### 4.14. Povezanost telesne težine i markera volemije

Utvrđena je slaba pozitivna korelacija između indeksiranog dijametra IVC u ekspirijumu sa jedne i telesne težine pre HD, nakon HD i suve težine sa druge strane. Takođe je utvrđeno postojanje slabe pozitivne korelacije između UF i IVCDi pre HD i slabe negativne korelacije između UF i CCI pre HD. Nije utvrđena statistički značajna korelacija ostalih markera volemije (BLS pre i nakon HD, BNP pre i nakon HD) i telesne težine pre i nakon HD, suve težine, redukcije telesne težine, rezidualne telesne težine, donosa i ultrafiltracije sa druge strane (tabela 19)

Tabela 19. Korelacija između dijametara donje šuplje vene pre i nakon HD i ostalih metoda procene volemije

	IVCDe pre HD	IVCDe nakon HD	IVCDi pre HD	IVCDi nakon HD	CCI pre HD	CCI nakon HD
Težina pre HD	-0,26*	NS	NS	NS	NS	NS
Težina nakon HD	-0,27*	NS	NS	NS	NS	NS
Suva težina	-0,27*	NS	NS	NS	NS	NS
Redukcija težine	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Rezidualna težina	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Donos	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Ultrafiltracija	NS	NS	0,29 <sup>†</sup>	NS	-028*	NS

ρ vrednosti Spirmanove korelacije. Statistički signifikantno: \*p<0,05, <sup>†</sup>p< 0,01, NS = nesignifikantna korelacija

#### 4.15. Povezanost epizoda hipotenzije tokom hemodijalize i markera hipovolemije

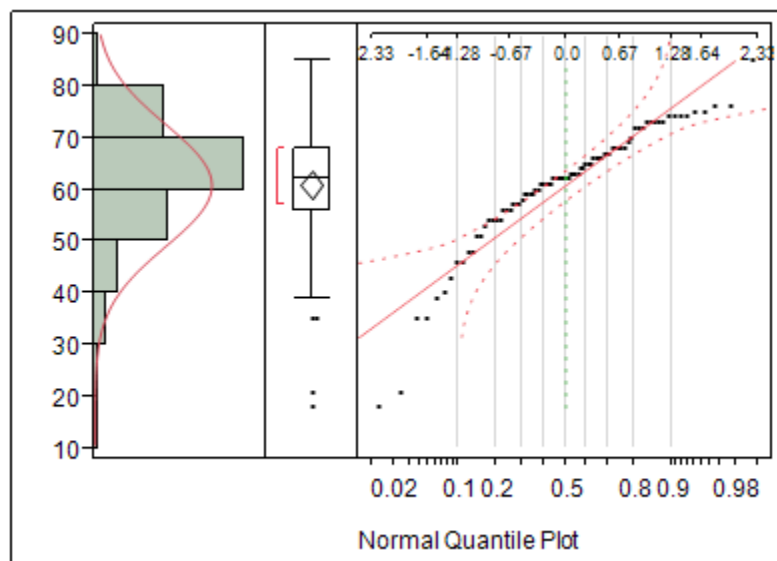
Utvrđeno je da što je veći indeksirani dijametar IVC u ekspirijumu pre HD to je veća verovatnoća da se tokom HD neće javiti epizode HT (OR 1,93, 95% CI 1,384 - 3,001) (p=0,0006).



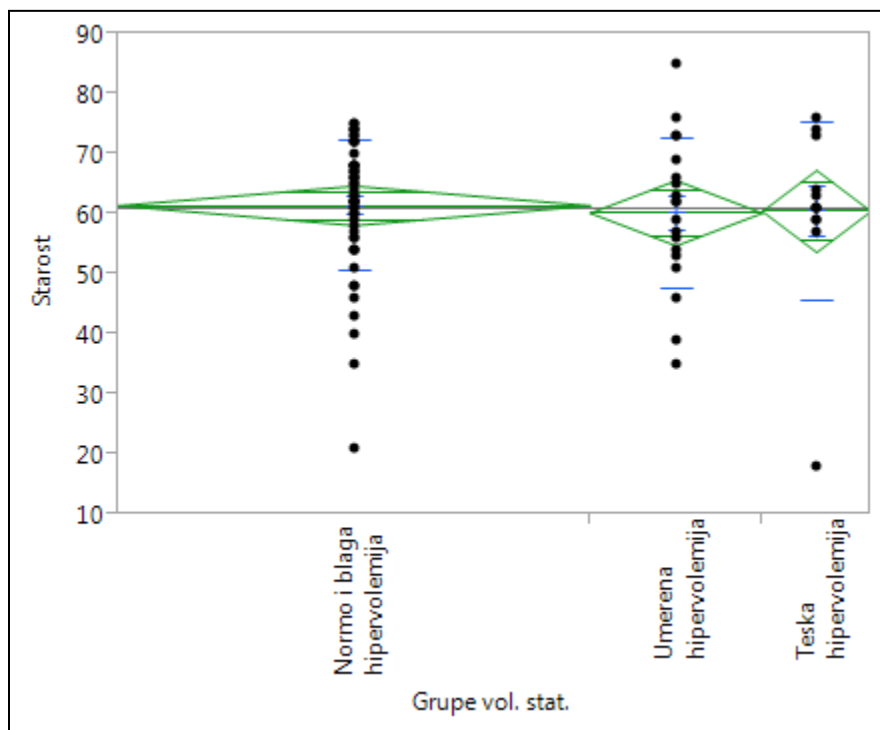
## 4.16. Karakteristike grupa različitog volumnog statusa određenog ultrazvukom pluća

### 4.16.1. Demografske karakteristike i parametri hemodijalize

#### Starost



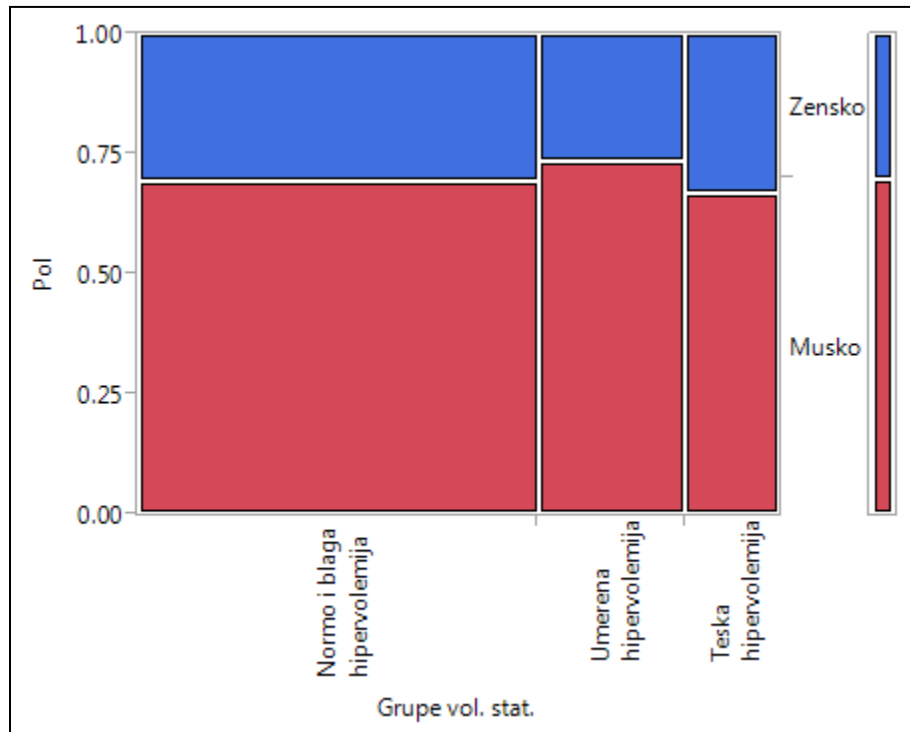
Slika 66. Histogram starosti ispitanika



Slika 67. Razlike u starosti ispitanika između ispitivanih grupa

Univarijantnom analizom starosti po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u starosti. ( $p=0,915$ ) (slika 66 i 67).

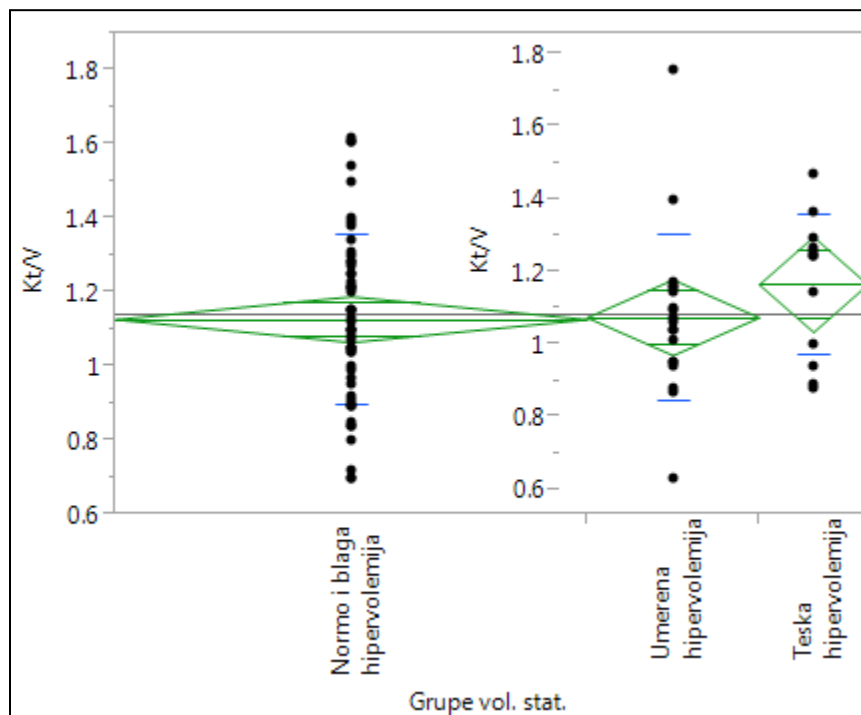
## Pol



Slika 68. Zastupljenost polova po grupama stanja volemije

Analizom kontingencijskih tabela nisu utvrđene razlike u učestalost stanja volemije po polovima ( $p=0,904$ ) (slika 68).

**Kt/V**



Slika 69. Razlike u vrednostima Kt/V između ispitivanih grupa

Univarijantnom analizom Kt/V po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima Kt/V ( $p=0,415$ ) (slika 69).

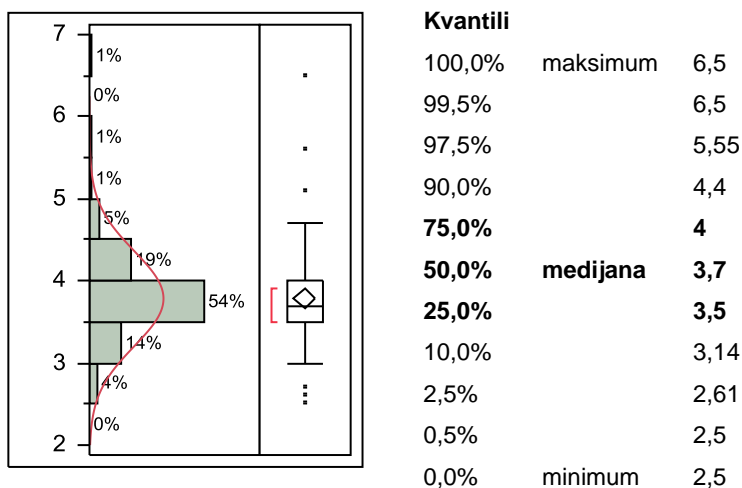
#### 4.16.2. Ehokardiografski parametri

Analizom 83 ispitanika obuhvaćenih studijom dobijeni su statistički podaci koji se odnose na sledeće ehokardiografske parametre merene pre HD:

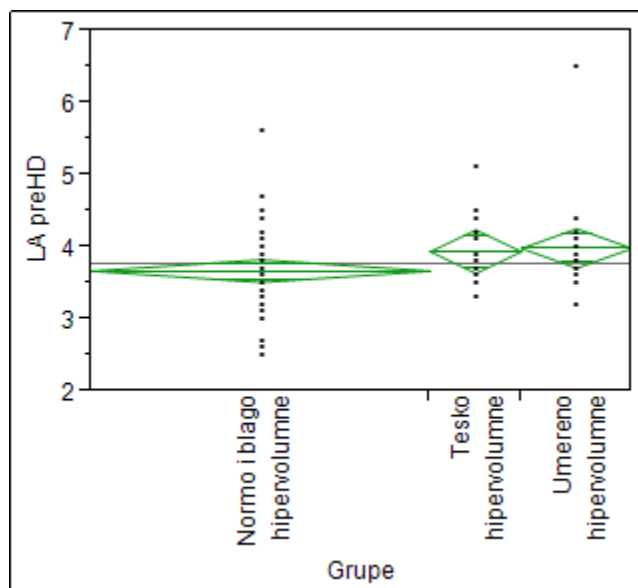
- Dijametar leve pretkomore
- Dijametar leve komore u dijastoli pre HD
- Dijametar leve komore u sistoli pre HD
- Zapremina leve pretkomore u sistoli
- Ejekciona frakcija
- E/e'
- Sistolni pritisak u desnoj komori
- Gradus dijastolne disfunkcije

Želeli smo da ispitamo da li postoje razlike među navedenim ehokardiografskim parametrima između tri grupe ispitanika, koje se razlikuju po stanju volemije. Kao i do sada ispitanike sa BLS-om nižim od 14 svrstali smo u grupu eu- i blago hipervolumnih, one sa BLS-om od 14 do 30 u grupu umereno hipervolumnih a one sa BLS-om preko 30 u grupu sa teškom hipervolemijom.

### Dijametar leve pretkomore



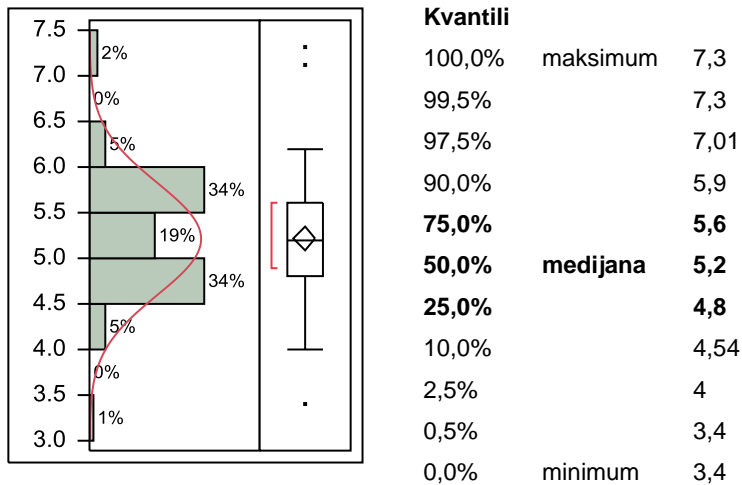
Slika 70. Histogram raspodele vrednosti LA pre HD



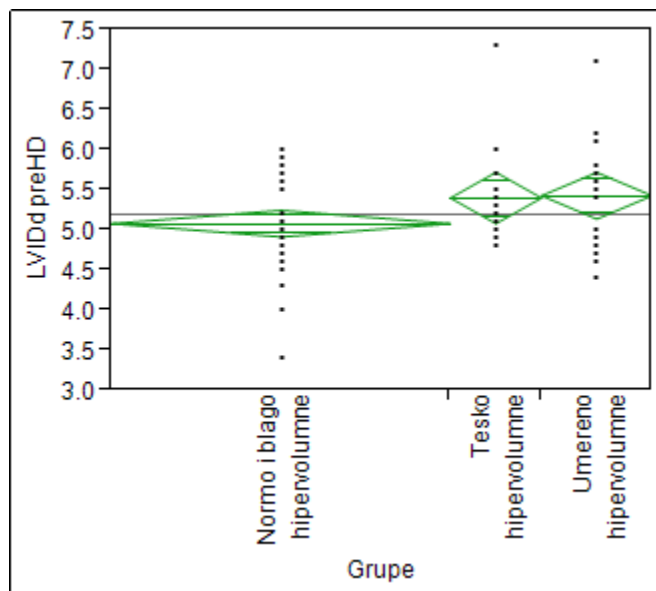
Slika 71. Razlike u vrednostima LA pre HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom LA po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima LA među grupama ( $p=0,080$ ) (slike 70 i 71).

### Dijametar leve komore u dijastoli



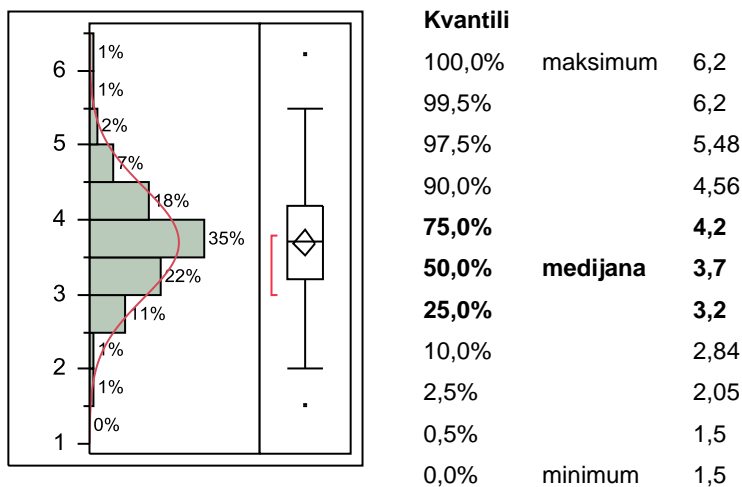
Slika 72. Histogram raspodele vrednosti LVIDd pre HD



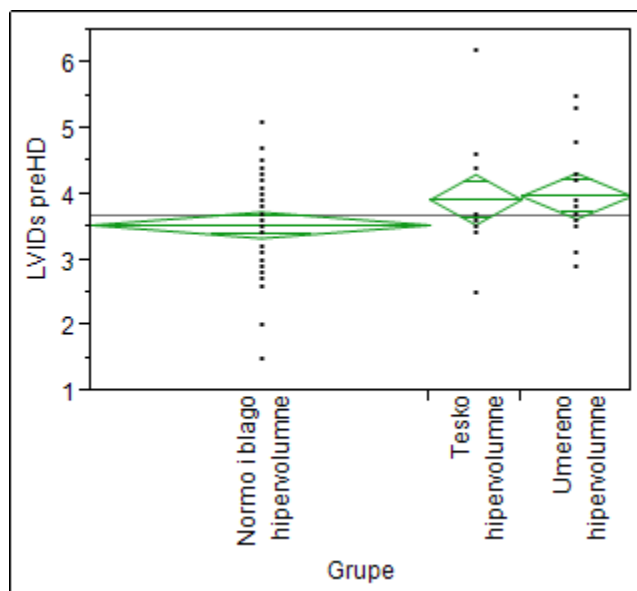
Slika 73. Razlike u vrednostima LVIDd pre HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom LVIDd po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima LVIDd među grupama ( $p=0,053$ ) (slike 72 i 73).

## Dijametar leve komore u sistoli

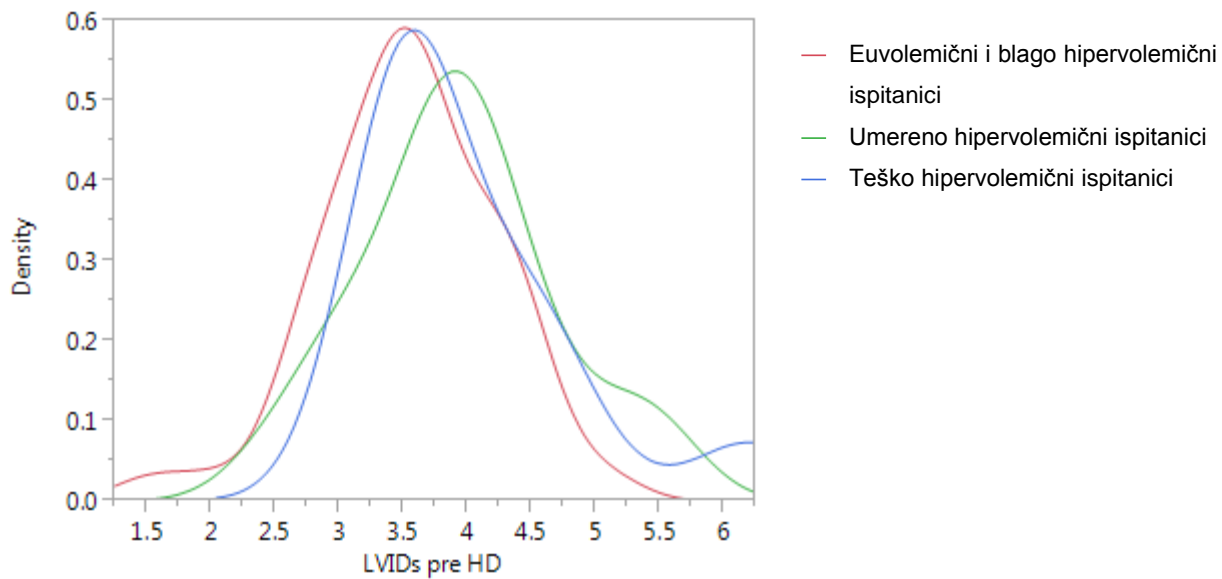


Slika 74. Histogram raspodele vrednosti LVIDs pre HD



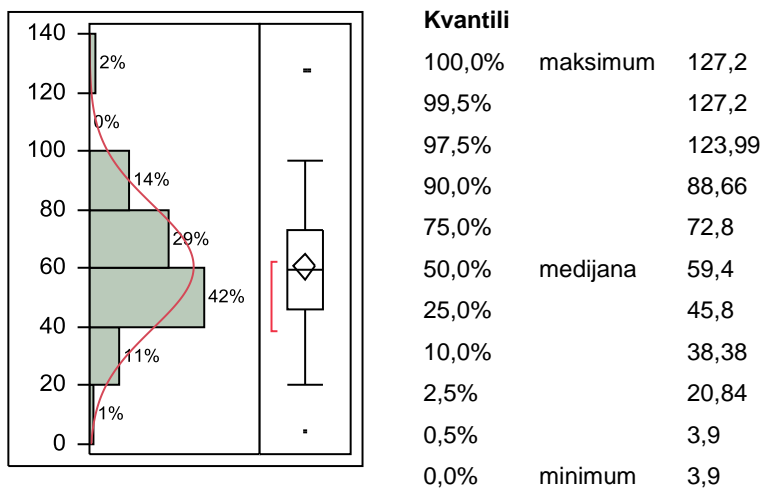
Slika 75. Razlike u vrednostima LVIDs pre HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom LVIDs po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike među grupama (slike 74 i 75). LVIDs bio je signifikantno viši u grupama umerene (srednja vrednost 3,93 cm, 95% CI 3,54 - 4,31) i teške hipervolemije (srednja vrednost 3,98 cm 95% CI 3,63 - 4,33) nego kod pacijenata s sa euvojemijom i blagom hipervolemijom (srednja vrednost 3,54 cm 95% CI 3,34 - 3,74) ( $p=0,0434$ ) (slika 76).

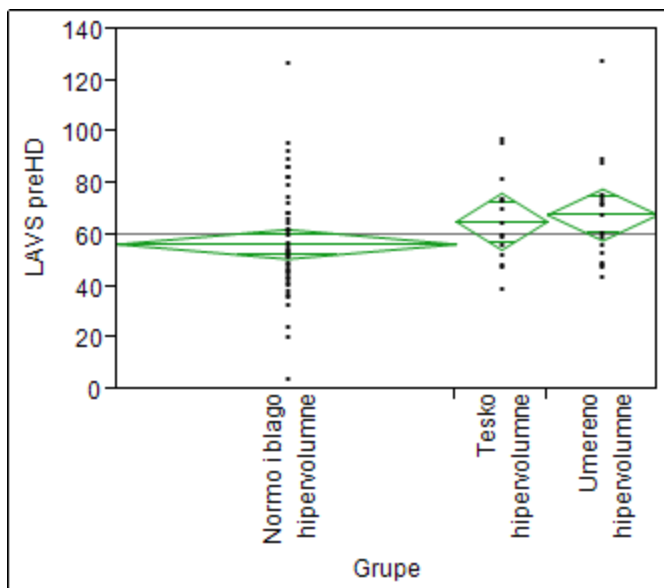


Slika 76. Grafik funkcije gustine vrednosti LVIDs pre HD po ispitivanim grupama

### Zapremina leve pretkomore u sistoli



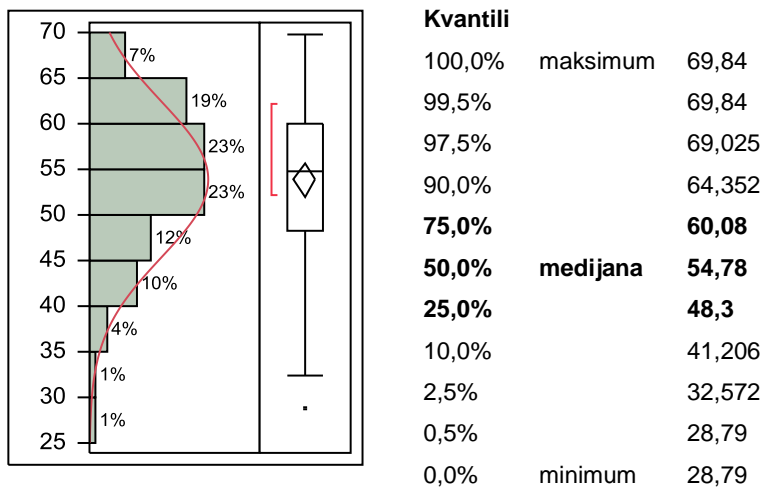
Slika 77. Histogram raspodele vrednosti LAVs



Slika 78. Razlike u vrednostima LAVs pre HD među ispitivanim grupama

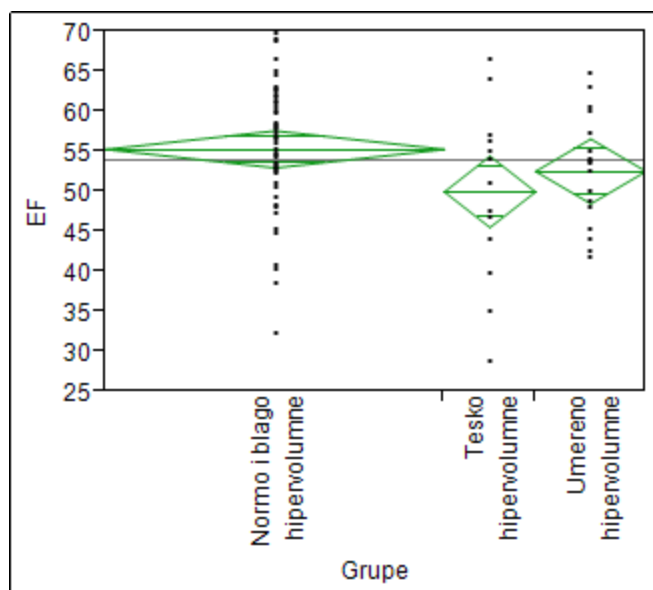
Univarijantnom analizom LAVs po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima LAVs među grupama ( $p=0,095$ ) (slike 77 i 78).

### Ejekciona frakcija



Slika 79. Histogram raspodele vrednosti EF

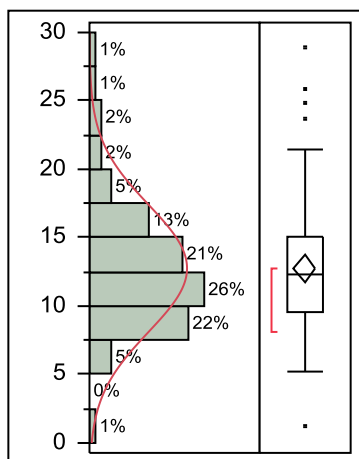




Slika 80. Razlike među vrednostima EF među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom EF po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima EF među grupama ( $p=0,053$ ) (slika 79 i 80).

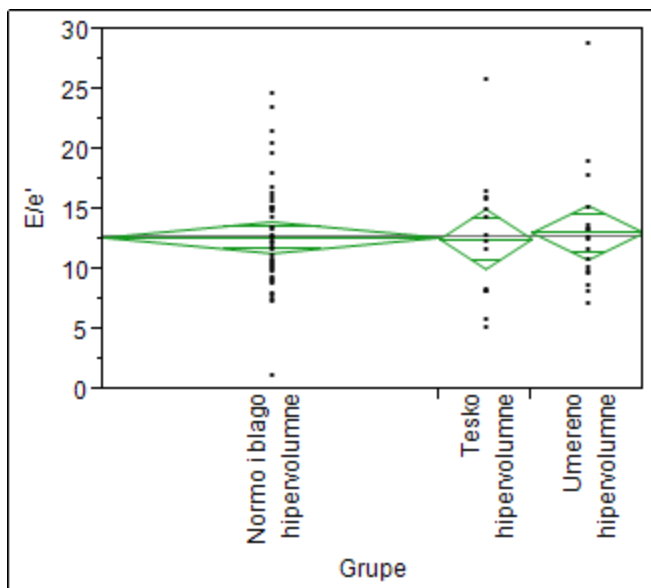
**E/e'**



#### Kvantili

100,0%	maksimum	28,83
99,5%		28,83
97,5%		25,74
90,0%		18,7
75,0%		15,09
50,0%	medijana	12,27
25,0%		9,56
10,0%		8,08
2,5%		5,26
0,5%		1,17
0,0%	minimum	1,17

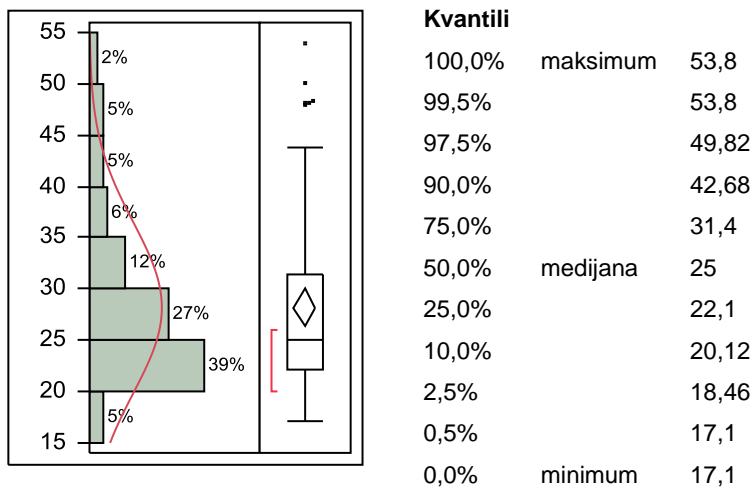
Slika 81. Histogram raspodele vrednosti E/e'



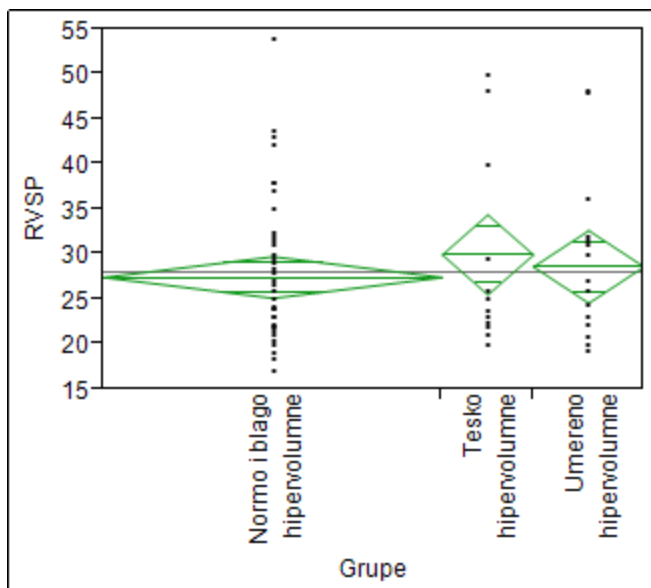
Slika 82. Razlike među vrednostima  $E/e'$  među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom  $E/e'$  po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima  $E/e'$  među grupama ( $p=0,940$ ) (slika 81 i 82).

### Sistolni pritisak u desnoj komori



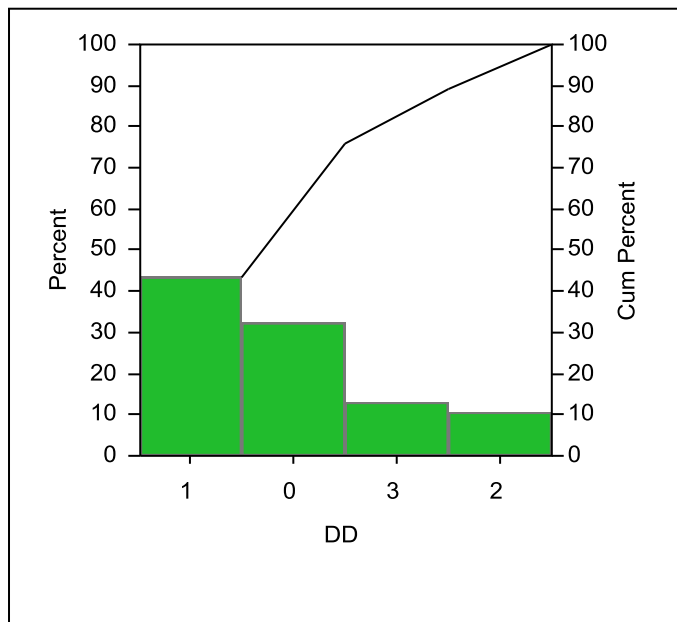
Slika 83. Histogram raspodele vrednosti RVSP



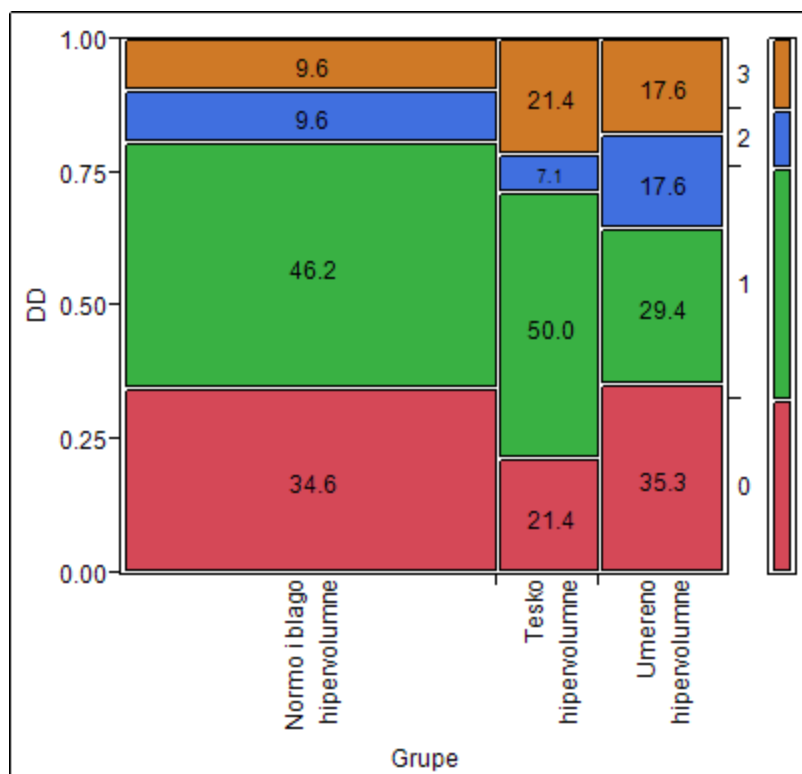
Slika 84. Razlike u vrednostima RVSP među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom RVSP po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima RVSP među grupama ( $p=0,586$ ) (slike 83 i 84).

### Dijastolna disfunkcija



Slika 85. Udeo različitih stepena dijastolne disfunkcije – Pareto dijagram



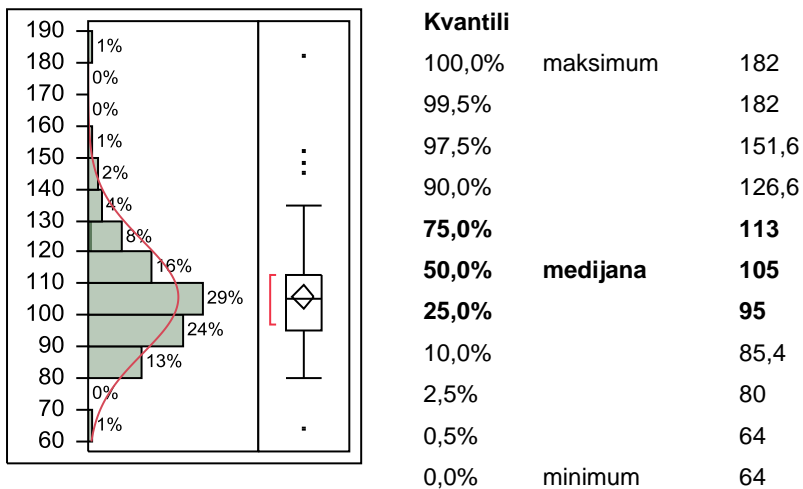
Slika 86. Zastupljenost različitih stepena dijastolne disfunkcije po grupama različitih stanja volemije

Analizom kontingencijskih tabela utvrdili smo da ne postoji razlika u učestalosti pojedinih stadijuma dijastolne disfunkcije među grupama ispitanika različitog volumnog statusa određenog pomoću BLS-a (slike 85 i 86).

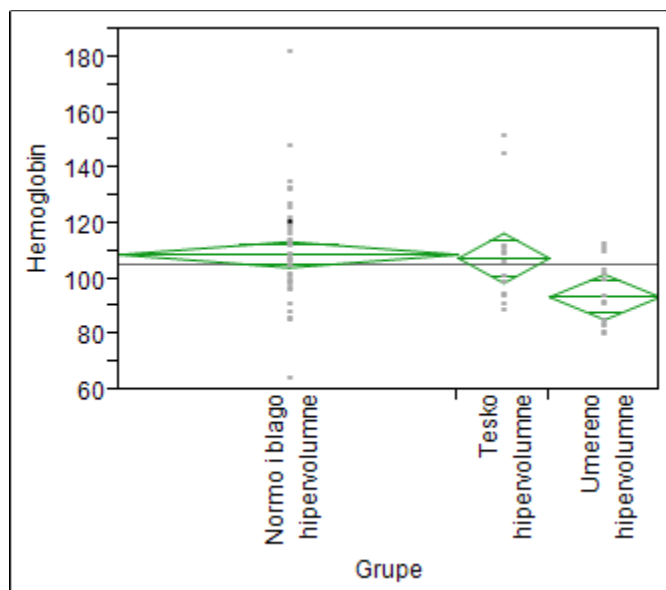
#### 4.16.3. Laboratorijski parametri

Univarijantnom analizom svih 83 ispitanika obuhvaćenih studijom dobijeni su statistički podaci koji se odnose na laboratorijske parametre: Hgb, ŠUK, Hol, Trig, urea, Cr, Alb, CRP, hsTropT. Želeli smo da ispitamo da li postoje razlike među navedenim laboratorijskim parametrima između tri grupe ispitanika, koje se razlikuju po stanju volemije. Ispitanike sa BLS-om nižim od 14 svrstali smo u grupu eu- i blago hipervolumnih, one sa BLS-om od 14 do 30 u grupu umereno hipervolumnih, a one sa BLS-om preko 30 u grupu sa teškom hipervolemijom.

## Hemoglobin



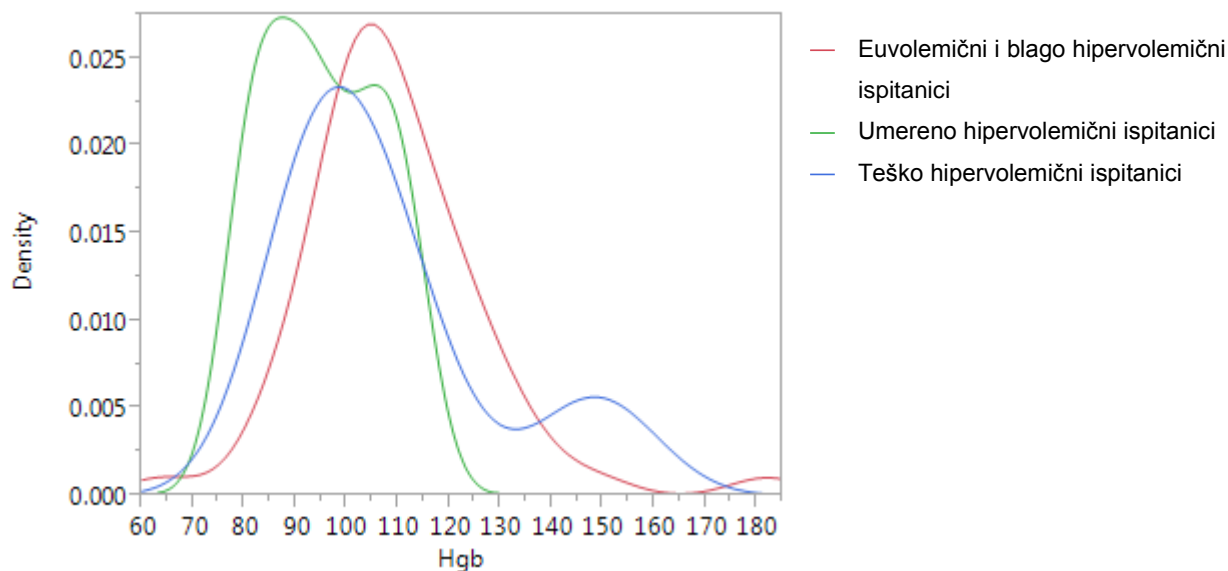
Slika 87. Histogram raspodele vrednosti Hgb



Slika 88. Razlike u vrednostima Hgb među ispitivanim grupama

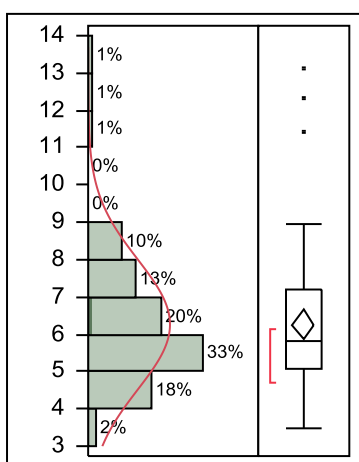
Univarijantnom analizom Hgb po ispitivanim grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je postojanje signifikantne razlike u koncentraciji Hgb (slika 87 i 88). Grupa ispitanika koja je pre HD imala BLS veći od 30, tj. imala hipovolemiju teškog stepena imala je nešto niži Hgb u odnosu na grupu eu- i blago hipervolemičnih ispitanika. Grupa ispitanika koja je

pre HD imala BLS između 14 i 30 imala je značajno niži nivo Hgb u odnosu na grupu eu- i blago hipervolemičnih ispitanika. (srednja vrednost 93,77 g/l, 95% CI 85,61 – 101,92) ( $p=0,0064$ ) (slika 89).



Slika 89. Grafik funkcije gustine vrednosti Hgb po ispitivanim grupama

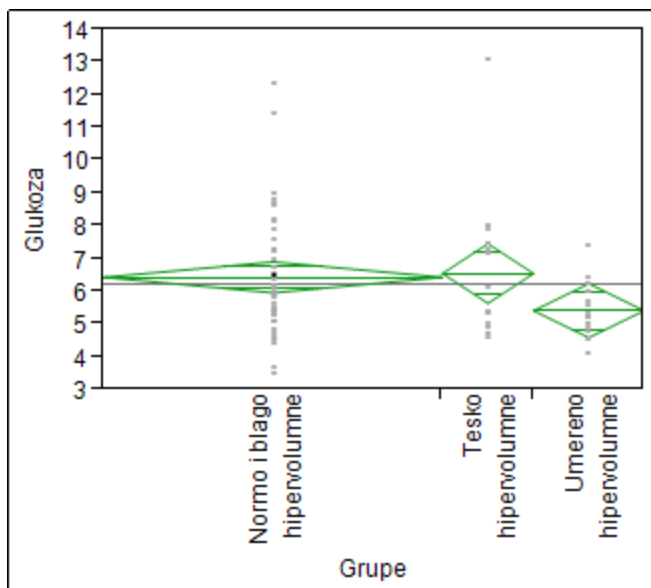
## Glukoza



### Kvantili

100,0%	maksimum	13,1
99,5%		13,1
97,5%		12,23
90,0%		8,61
75,0%		7,21
50,0%	medijana	5,84
25,0%		5,05
10,0%		4,64
2,5%		3,73
0,5%		3,49
0,0%	minimum	3,49

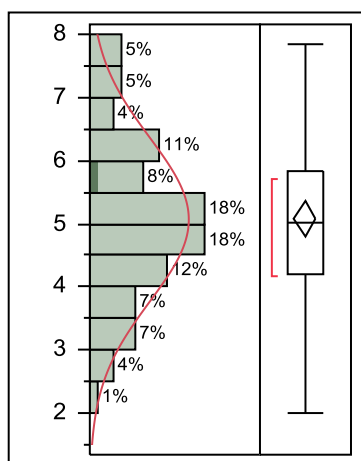
Slika 90. Histogram raspodele vrednosti ŠUK-a



Slika 91. Razlike u vrednostima ŠUK među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom ŠUK-a po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima ŠUK-a ( $p=0,085$ ) (slike 90 i 91).

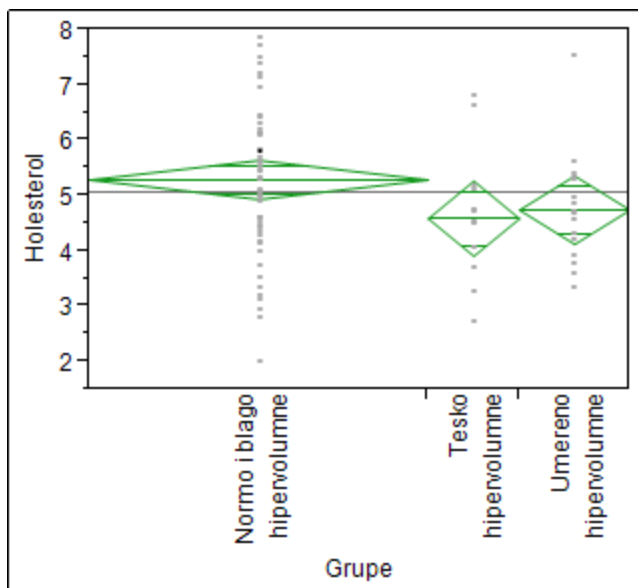
## Holesterol



### Kvantili

100,0%	maksimum	7,85
99,5%		7,85
97,5%		7,7
90,0%		7,07
75,0%		5,83
50,0%	medijana	5,02
25,0%		4,21
10,0%		3,30
2,5%		2,72
0,5%		2,01
0,0%	minimum	2,01

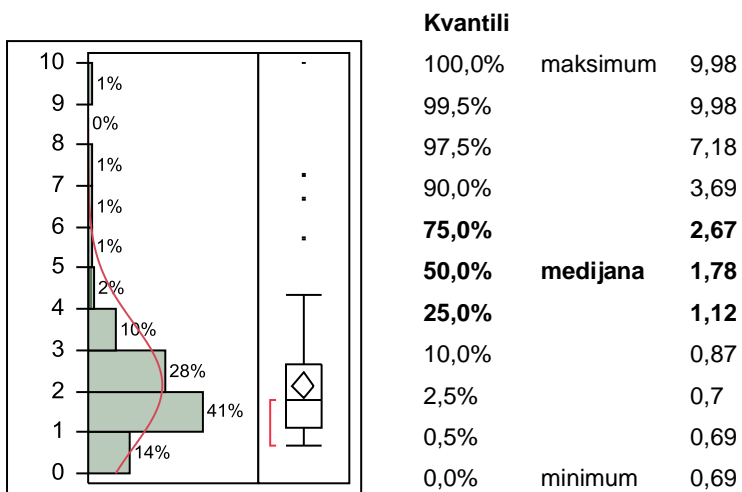
Slika 92. Histogram raspodele vrednosti Hol



Slika 93. Razlike u vrednostima Hol među ispitivanim grupama

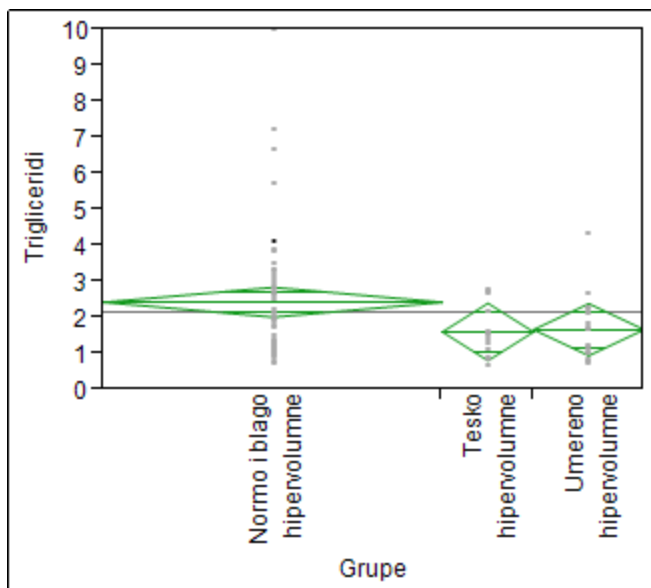
Univarijantnom analizom nivoa Hol po grupama volumnog statusa određenog prema BLS- u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima Hol ( $p=0,106$ ) (slike 92 i 93).

### Trigliceridi



Slika 94. Histogram raspodele vrednosti Trig

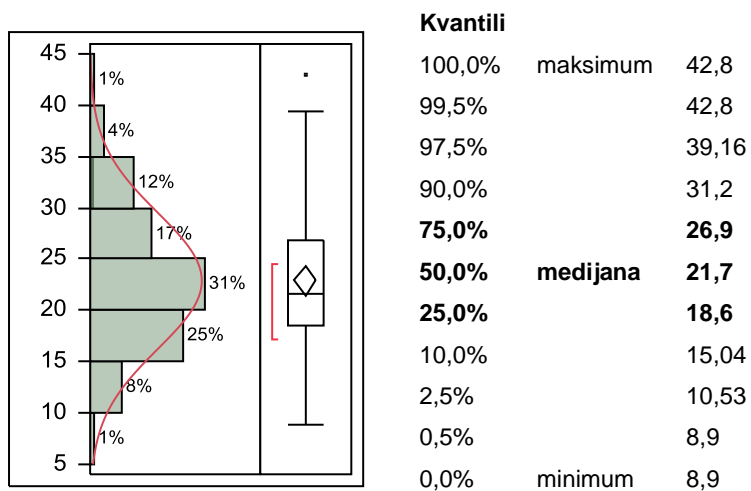




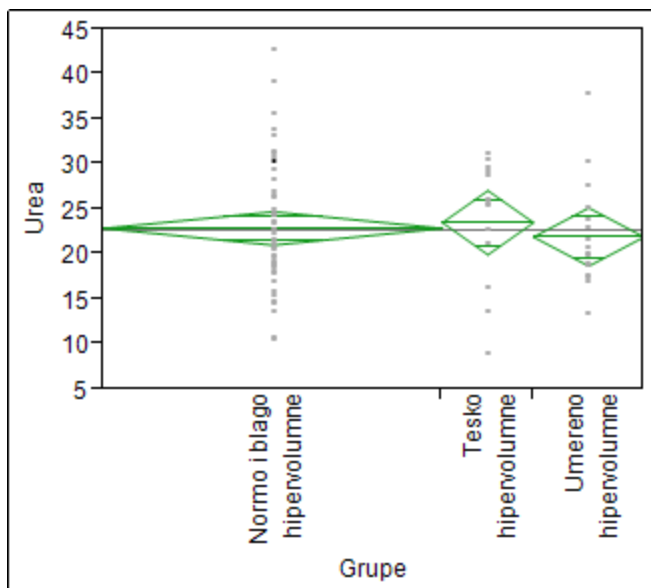
Slika 95. Razlike u vrednostima Trig među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nivoa Trig po grupama volumnog statusa određenog prema BLS- u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima Trig ( $p=0,072$ ) (slike 94 i 95).

## Urea



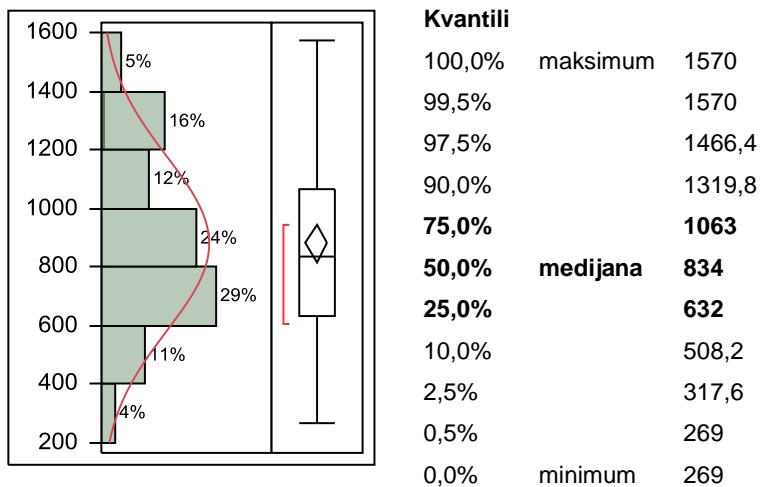
Slika 96. Histogram raspodele vrednosti uree



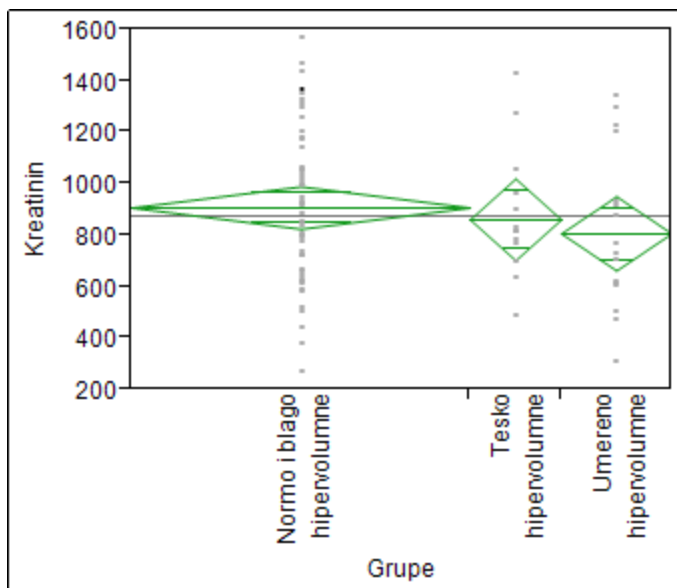
Slika 97. Razlike u vrednostima uree među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nivoa uree po grupama volumnog statusa određenog prema BLS- u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima uree među grupama ( $p=0,795$ ) (slike 96 i 97).

### Kreatinin



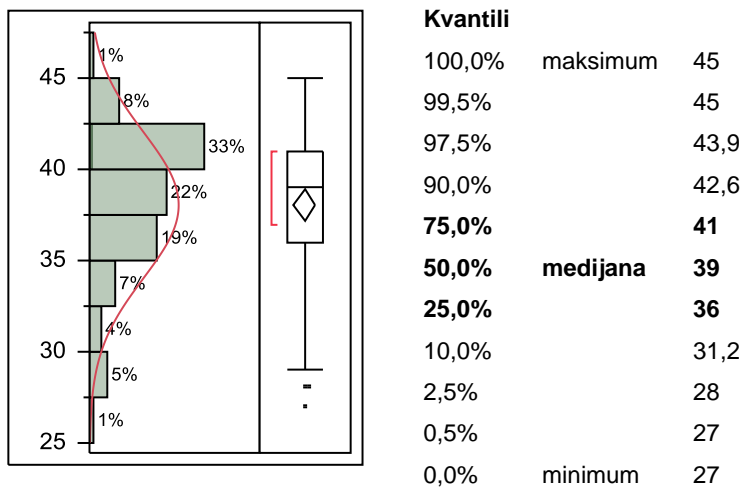
Slika 98. Histogram raspodele vrednosti Cr



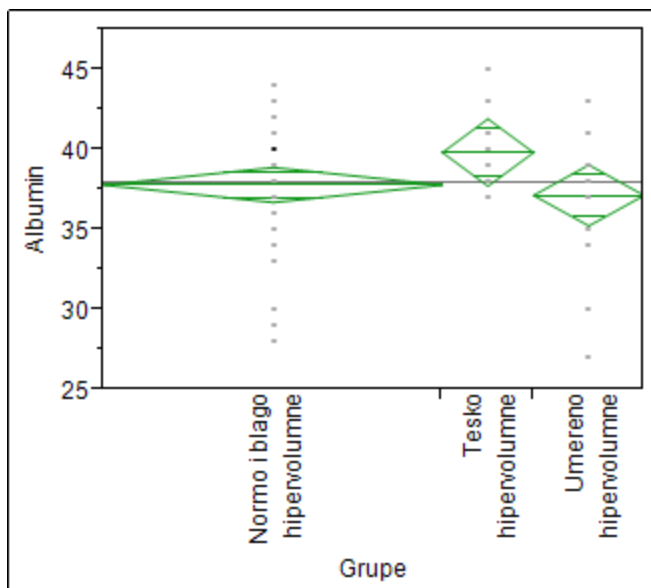
Slika 99. Razlike u vrednostima Cr među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nivoa Cr po grupama volumnog statusa određenog prema BLS- u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima Cr među grupama ( $p=0,475$ ) (slike 98 i 99).

## Albumin



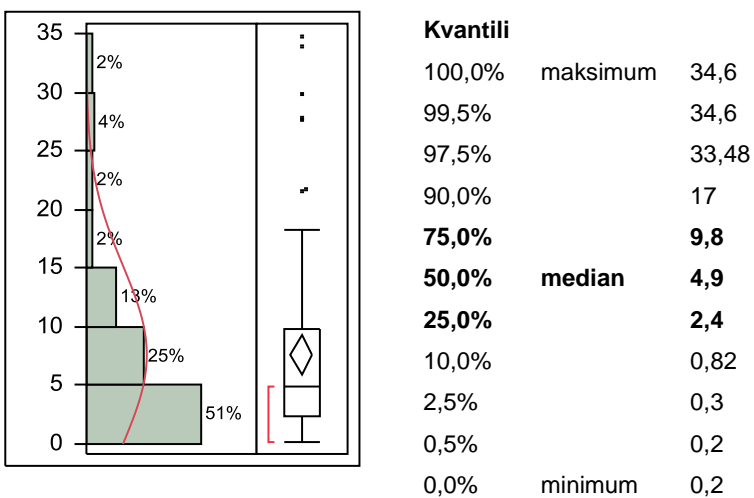
Slika 100. Histogram raspodele vrednosti Alb



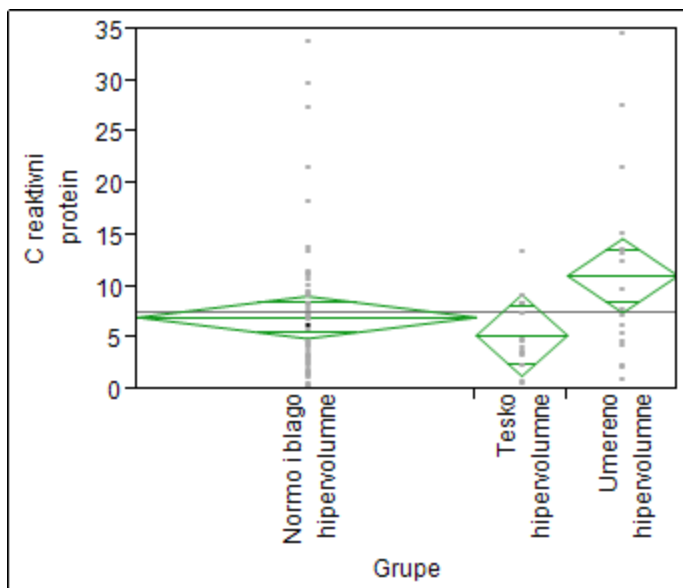
Slika 101. Razlike u vrednostima Alb među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nivoa albumina po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima albumina među grupama ( $p=0,147$ ) (slike 100 i 101).

### C reaktivni protein



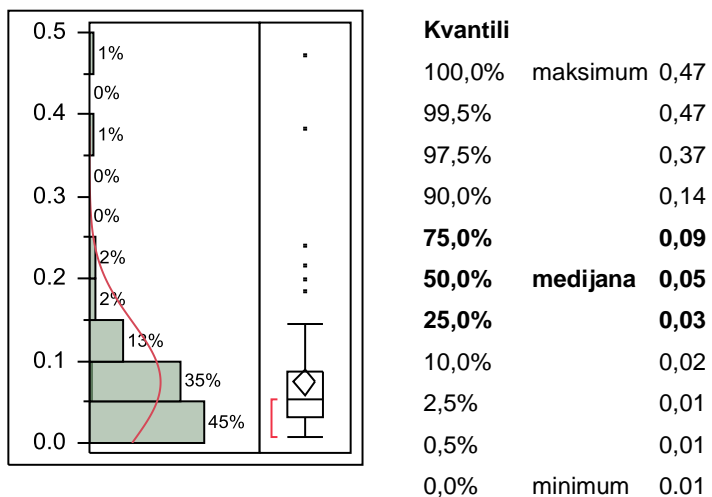
Slika 102. Histogram raspodele vrednosti CRP-a



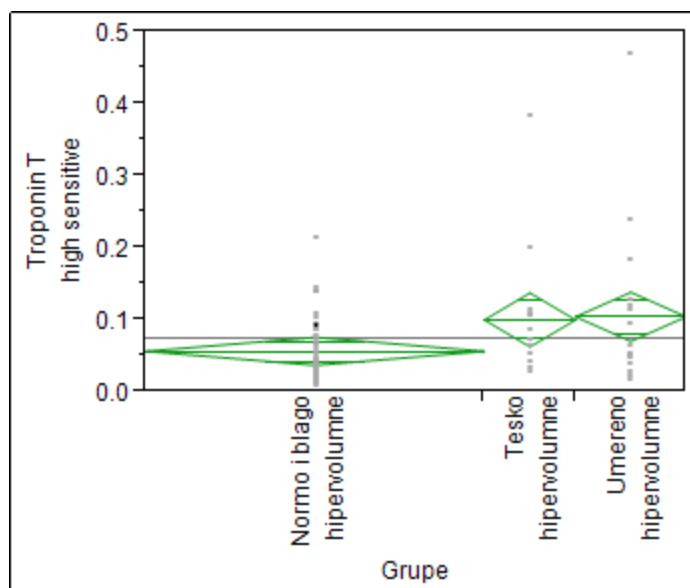
Slika 103. Razlike u vrednostima CRP među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nivoa CRP-a po grupama volumnog statusa određenog prema BLS-u utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u vrednostima CRP-a među grupama ( $p=0,075$ ) (slike 102 i 103).

### Troponin T (visoko senzitivni)

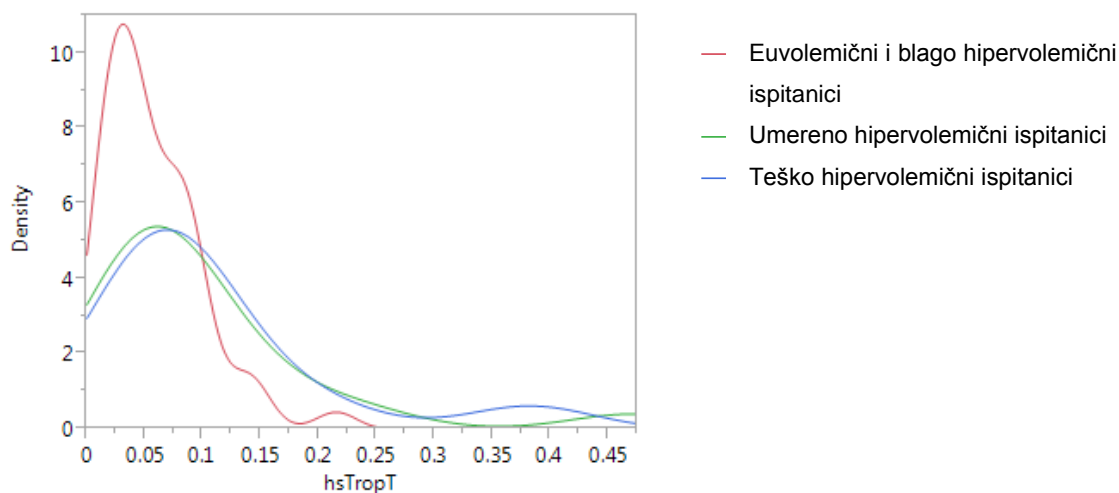


Slika 104. Histogram raspodele vrednosti hsTropT



Slika 105. Razlike u vrednostima hsTropT među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom hsTropT po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike među grupama (slike 104 i 105). Vrednost hsTropT bila je signifikantno veća u grupama umerene (srednja vrednost 0,104 ng/ml, 95% CI 0,071-0,139) i teške hipervolemije (srednja vrednost 0,100 ng/ml, 95% CI 0,0629 – 0,138) nego kod pacijenata sa euvolemijom i blagom hipervolemijom (srednja vrednost 0,057 ng/ml, 95% CI 0,037 – 0,076) ( $p=0,0192$ ) (slika 106).

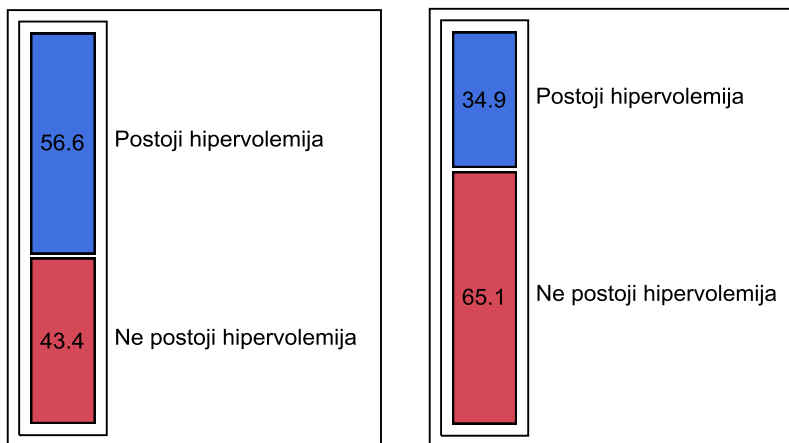


Slika 106. Grafik funkcije gustine vrednosti hsTropT po ispitivanim grupama

#### 4.17. Karakteristike grupa različitog volumnog statusa određenog prema BNP-u

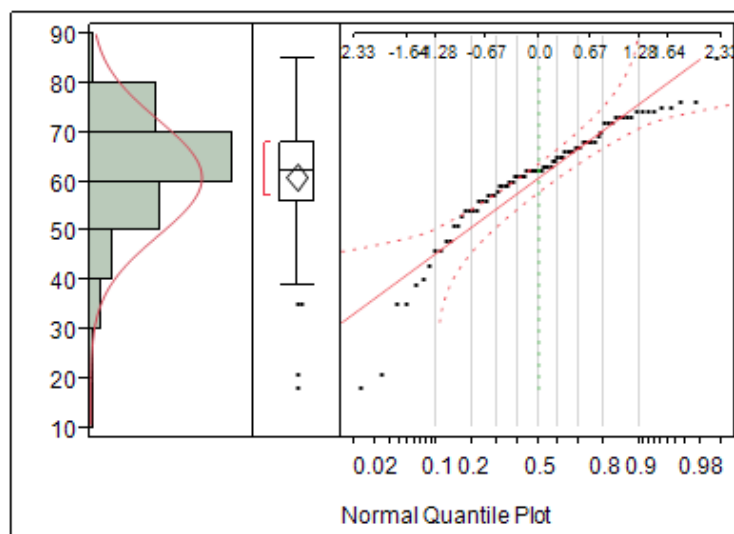
Cilj je bio utvrditi kakve su demografske, kliničke, laboratorijske i ehokardiografske karakteristike ispitanika u euvolemičnoj i hipervolemičnoj grupi određenoj pomoću BNP-a, odnosno da li postoje razlike među ispitivanim karakteristikama između ove dve grupe ispitanika. Vrednosti BNP iznad 400 pg/ml smatrane su povišenim, kao i da su ispitanici sa povišenim BNP-om hipervolemični (slika 107).

##### 4.17.1. Demografske karakteristike i parametri hemodijalize

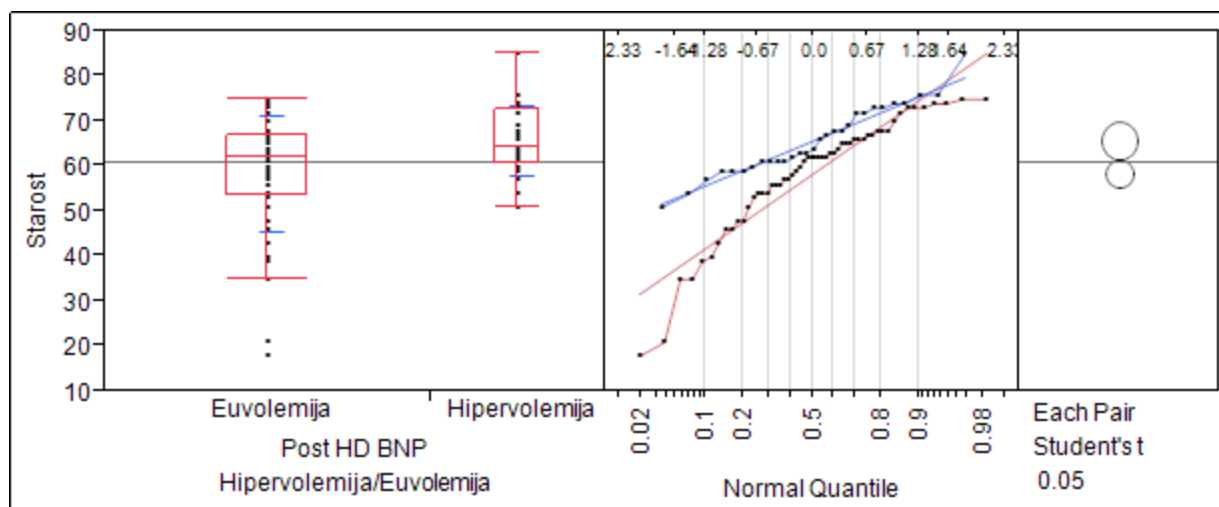


Slika 107. Procentualna zastupljenost stanja volemije određenih pomoću BNP-a pre HD (levo) i nakon HD (desno)

#### Starost

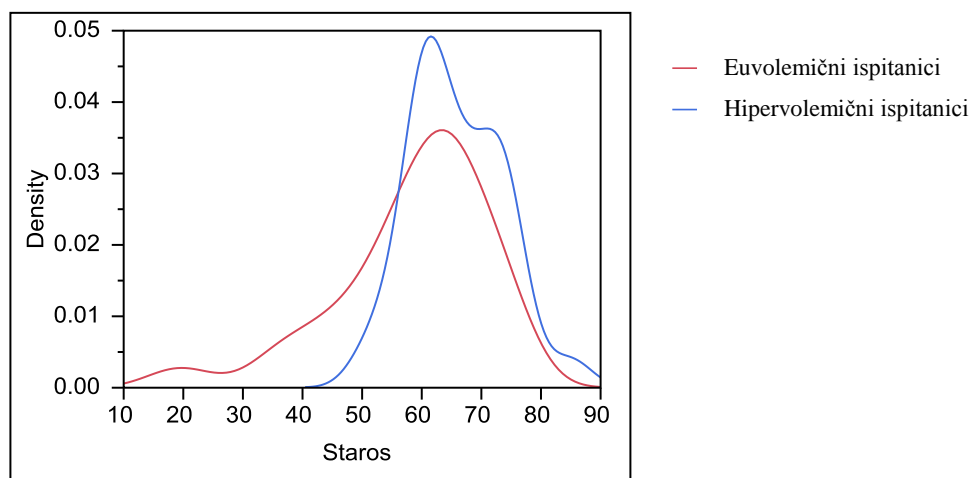


Slika 108. Histogram raspodele starosti ispitanika



Slika 109. Razlike u starosti među ispitivanim grupama

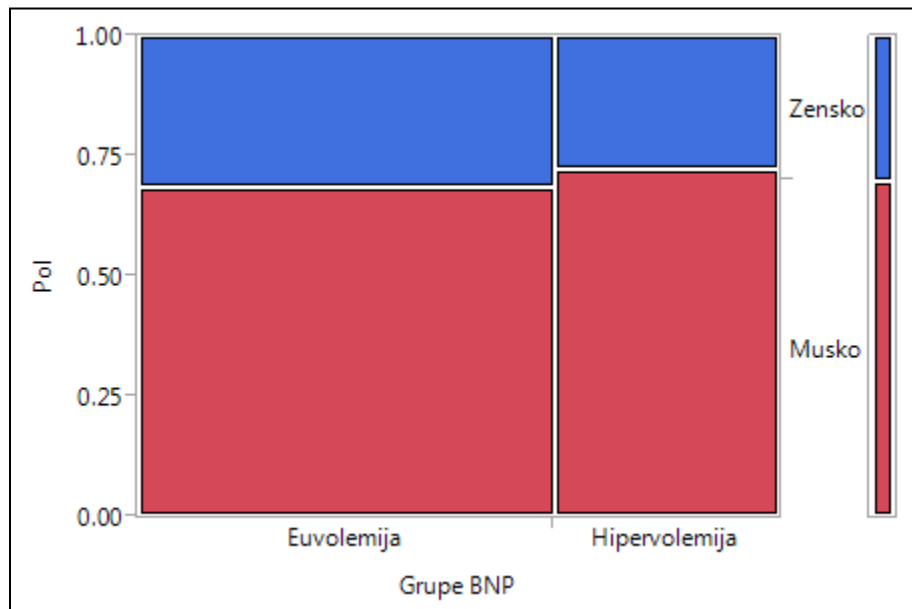
Univarijantnom analizom starosti po ispitivanim grupama utvrđeno je da postoji signifikantna razlika u starosti među grupama euvolemije (medijana 62 godine, IQR 13,25) i hipervolemije (medijana 64 godine, IQR 12) ( $p=0,021$ ) (slike 108-110).



Slika 110. Grafik funkcije gustine starosti po ispitivanim grupama



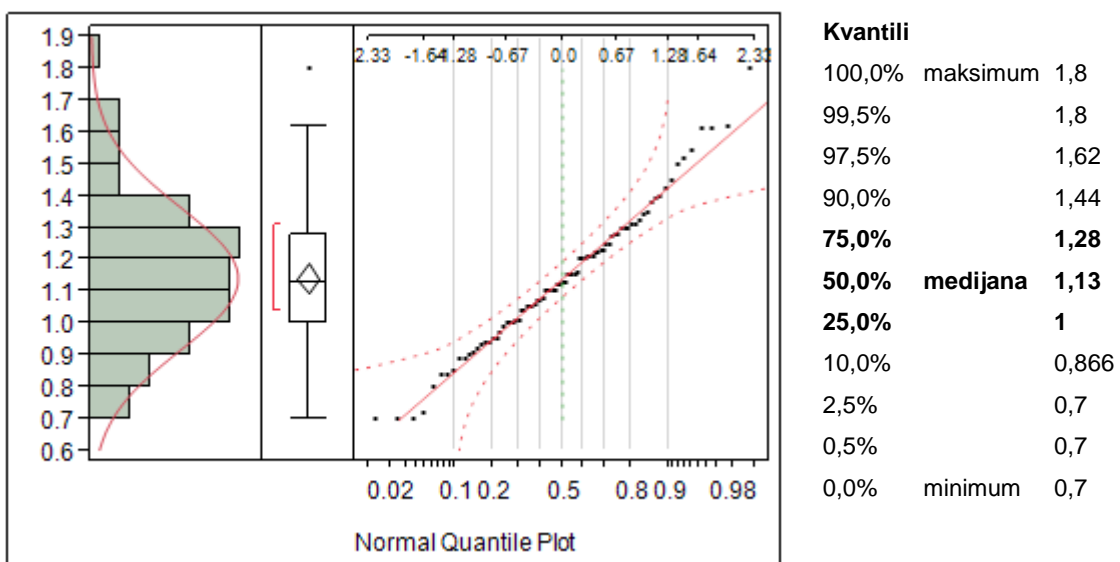
## Pol



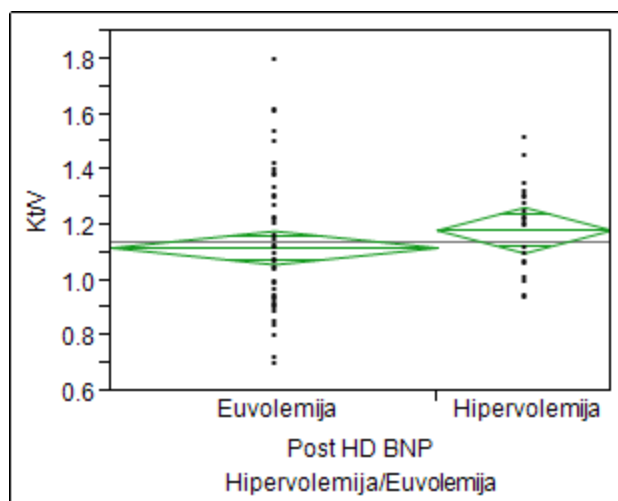
Slika 111. Zastupljenost polova po grupama stanja volemije

Analizom kontingencijskih tabela nisu utvrđene razlike u učestalost stanja volemije po polovima ( $p=0,712$ ) (slika 111).

## Kt/V



Slika 112. Histogram raspodele vrednosti Kt/V

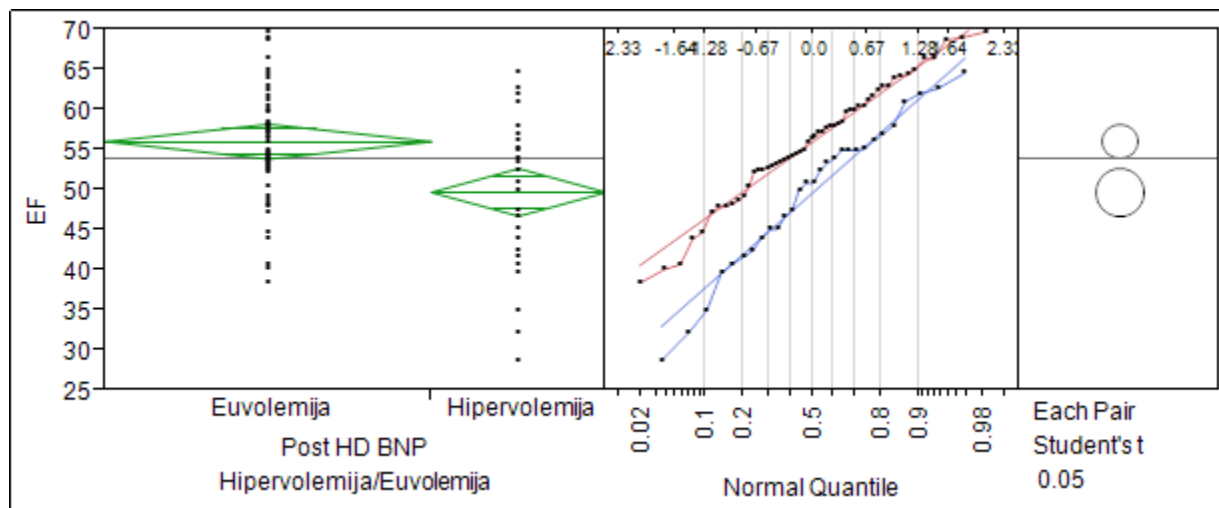


Slika 113. Razlike u vrednostima Kt/V među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđeno je ne postoje razlike među ispitivanim grupama ( $p=0,224$ ) (slike 112 i 113).

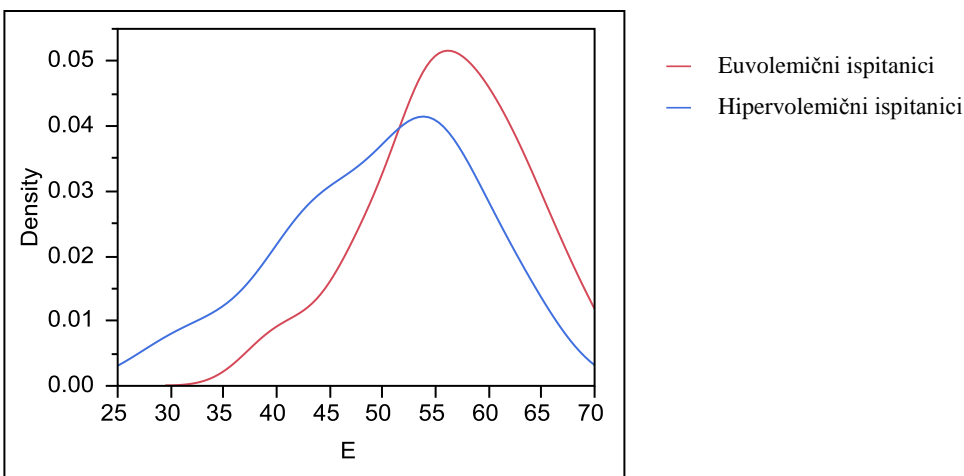
#### 4.17.2. Ehokardiografski parametri

##### Ejekciona frakcija



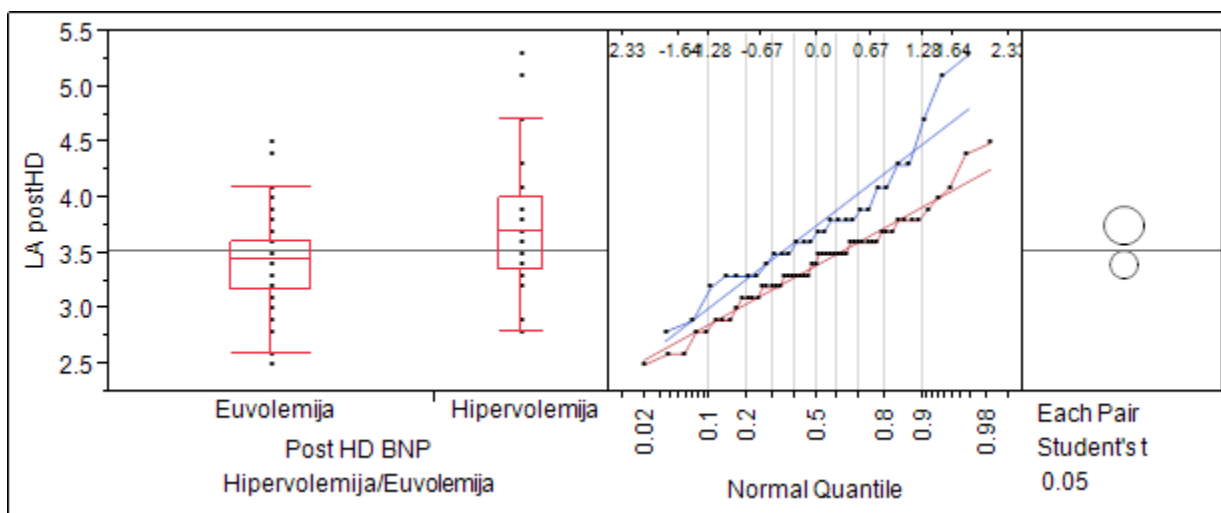
Slika 114. Razlike u EF među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđeno je da postoji signifikantna razlika u vrednostima EF između ispitivanih grupa (slika 114). Vrednosti EF su bile signifikantno niže u grupi ispitanika sa hipervolemijom (srednja vrednost 49,77%, 95% CI 46,81 – 52,74) u odnosu na grupu ispitanika sa euvolemijom (srednja vrednost 56,11%, 95% CI 53,99 – 58,28) ( $p=0,0010$ ) (slika 115).



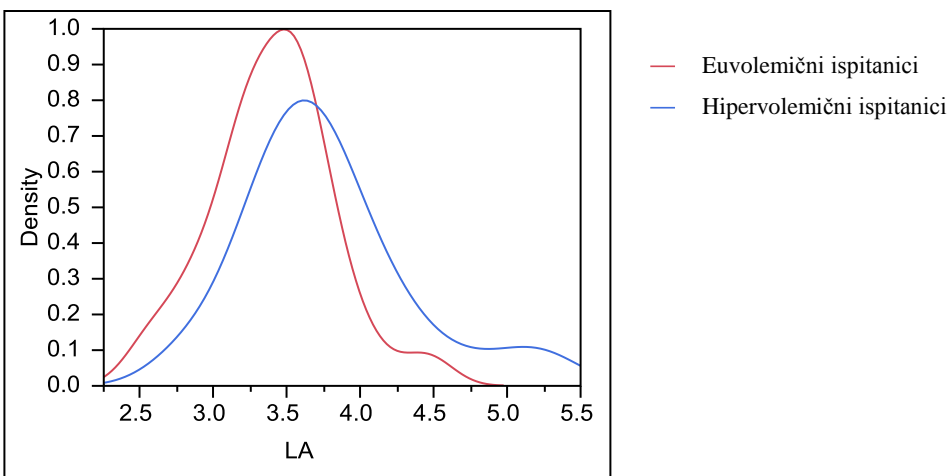
Slika 115. Grafik funkcije gustine EF po ispitivanim grupama

#### Dijametar leve pretkomore nakon hemodijalize



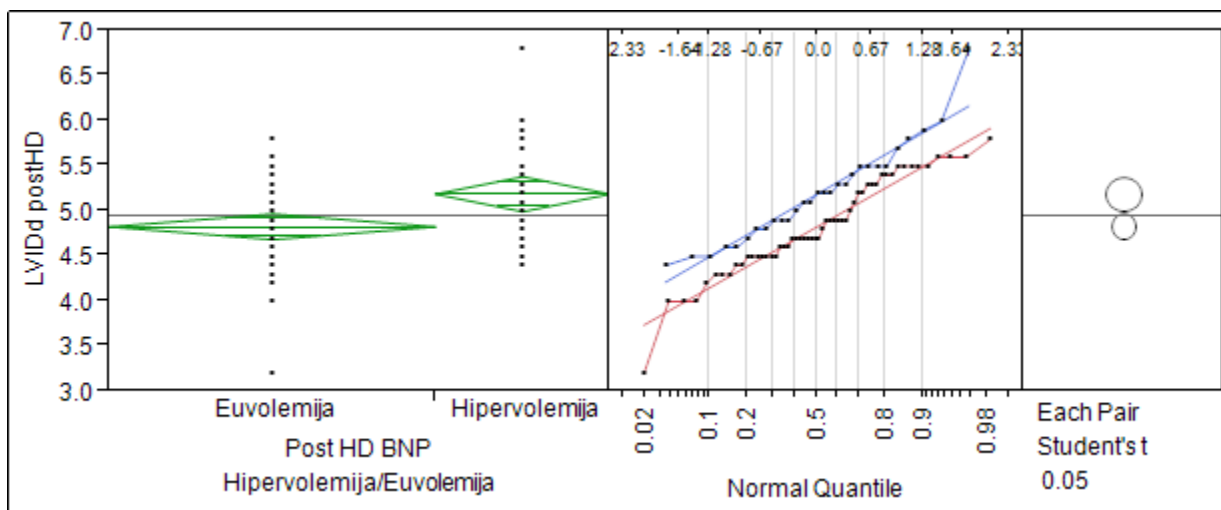
Slika 116. Razlike u LA nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđeno je da postoji signifikantna razlika u vrednosti LA nakon HD između ispitivanih grupa (slika 116). Grupa ispitanika sa hipervolemijom imala je signifikantno veće vrednosti LA nakon HD (medijana 3,7 cm, IQR 1,35) nego grupa ispitanika sa euvolemijom (medijana 3,45 cm, IQR 0,425) ( $p=0,0033$ ) (slika 117).



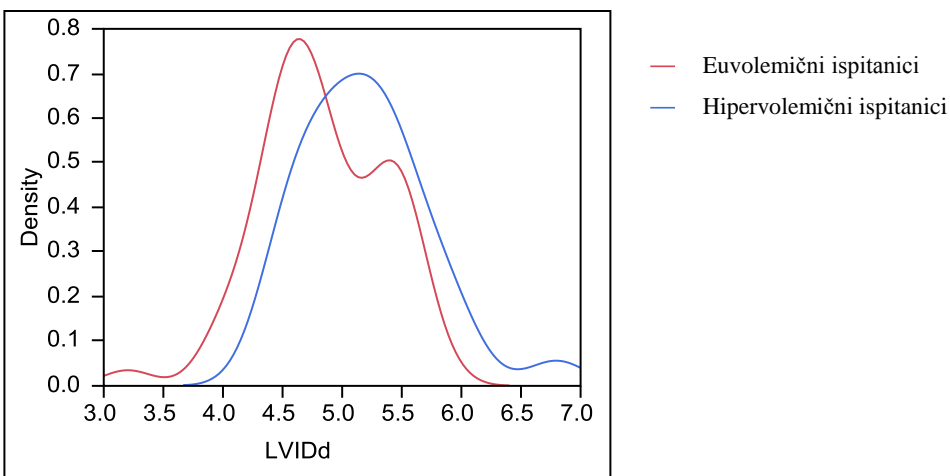
Slika 117. Grafik funkcije gustine LA nakon HD po ispitivanim grupama

#### Dijametar leve komore u dijastoli nakon hemodijalize



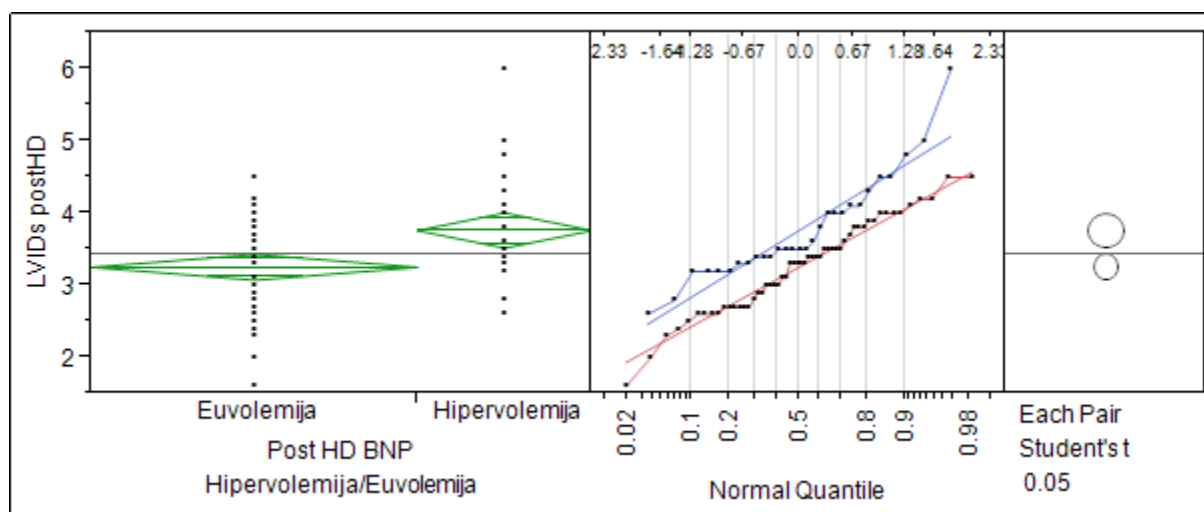
Slika 118. Razlike u LVIDd nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđeno je da postoje signifikantne razlike u vrednostima LVIDd nakon HD između ispitivanih grupa (slika 118). Utvrđeno je da su vrednosti LVIDd nakon HD signifikantno veće kod grupe ispitanika sa hipervolemijom (srednja vrednost 5,19 cm, 95% CI 4,99 – 5,39) nego kod grupe ispitanika sa euvolemijom (srednja vrednost 4,83 cm, 95% CI 4,69 – 4,97) ( $p=0,0037$ ) (slika 119).



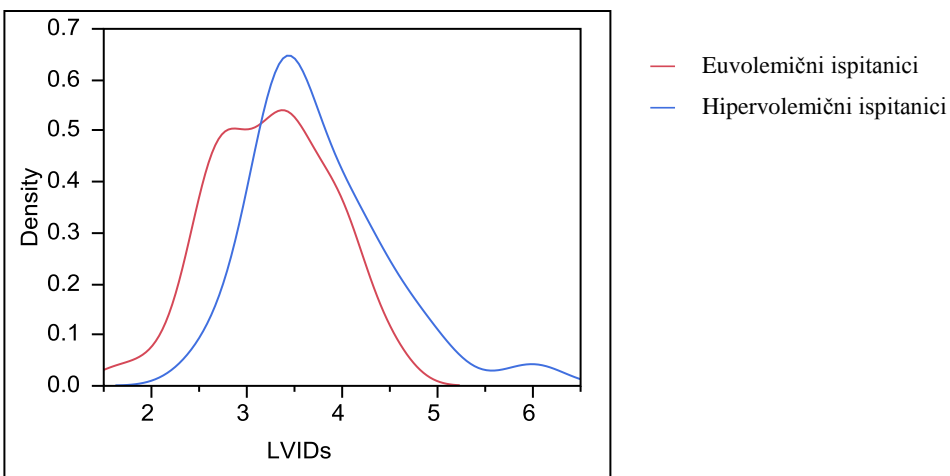
Slika 119. Grafik funkcije gustine LVIDd nakon HD po ispitivanim grupama

#### Dijametar leve komore u sistoli nakon hemodijalize



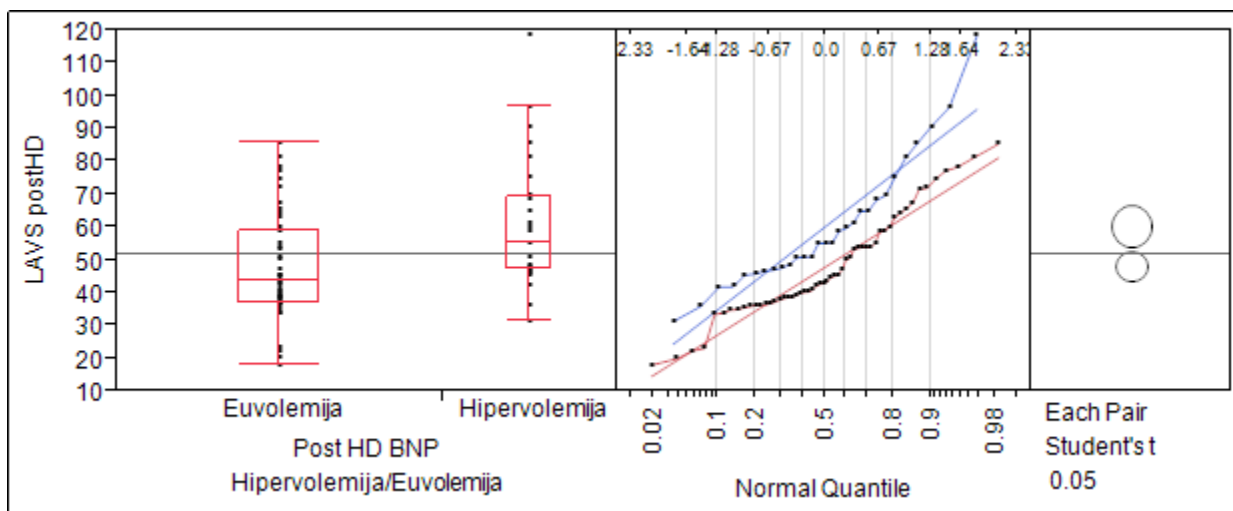
Slika 120. Razlike u LVIDs nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđena je signifikantna razlika u vrednostima LVIDs nakon HD između ispitivanih grupa (slika 120). Grupa ispitanika sa hipervolemijom imala je značajno veće vrednosti LVIDs (srednja vrednost 3,77 cm, 95% CI 3,52 – 4,01) nego grupa sa euvolemijom (srednja vrednost 3,26 cm, 95% CI 3,08 – 3,43) ( $p=0,0012$ ) (slika 121).



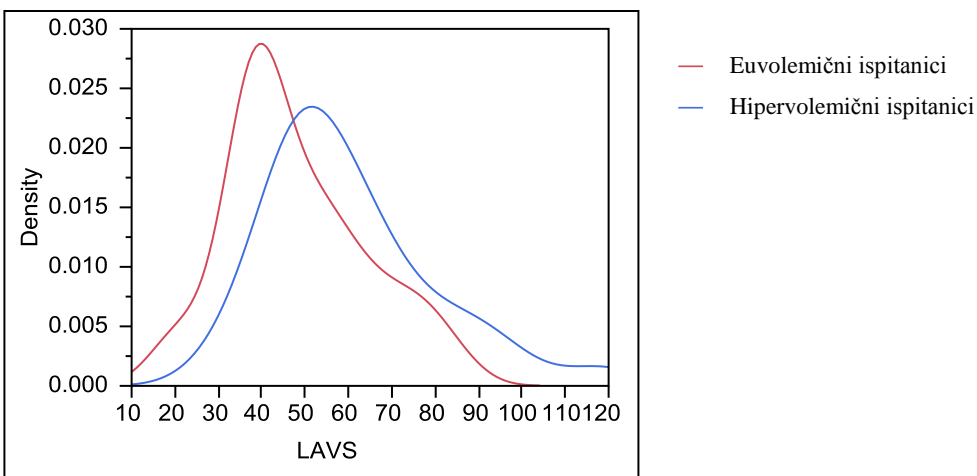
Slika 121. Grafik funkcije gustine LVIDs nakon HD po ispitivanim grupama

### Zapremina leve pretkomore u sistoli nakon hemodijalize



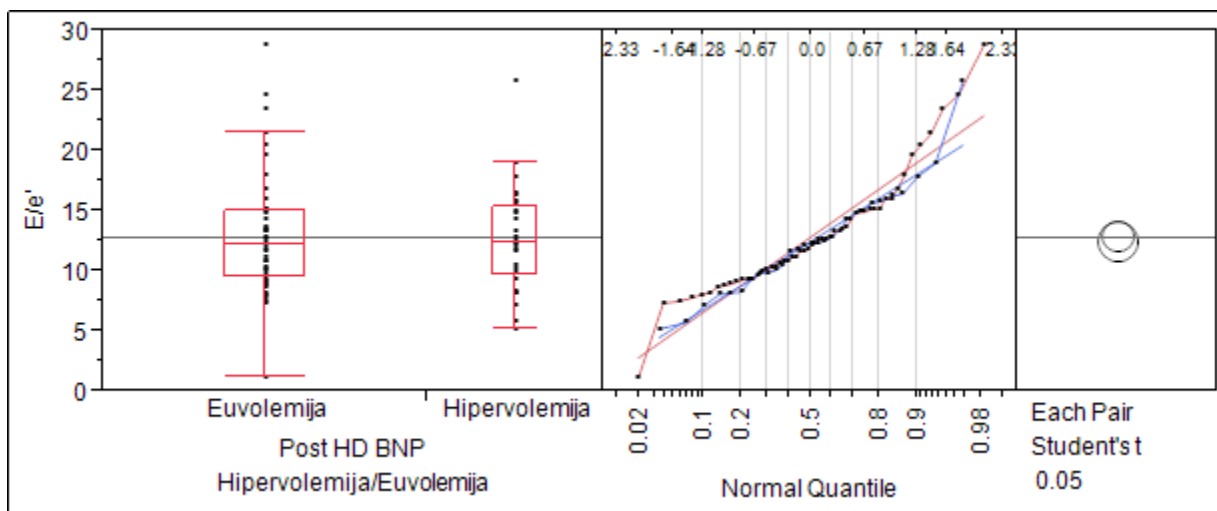
Slika 122. Razlike u LAVs nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđena je signifikantna razlika u vrednostima LAVs nakon HD između ispitivanih grupa (slika 122). Vrednosti LAVs nakon HD su signifikantno veće u grupi ispitanika sa hipervolemijom (medijana 55,4 ml, IQR 22,2) nego u grupi ispitanika sa euvolemijom (medijana 43,35 ml, IQR 22,025) ( $p=0,0027$ ) (slika 123).



Slika 123. Grafik funkcije gustine LAVs nakon HD po ispitivanim grupama

**E/e'**

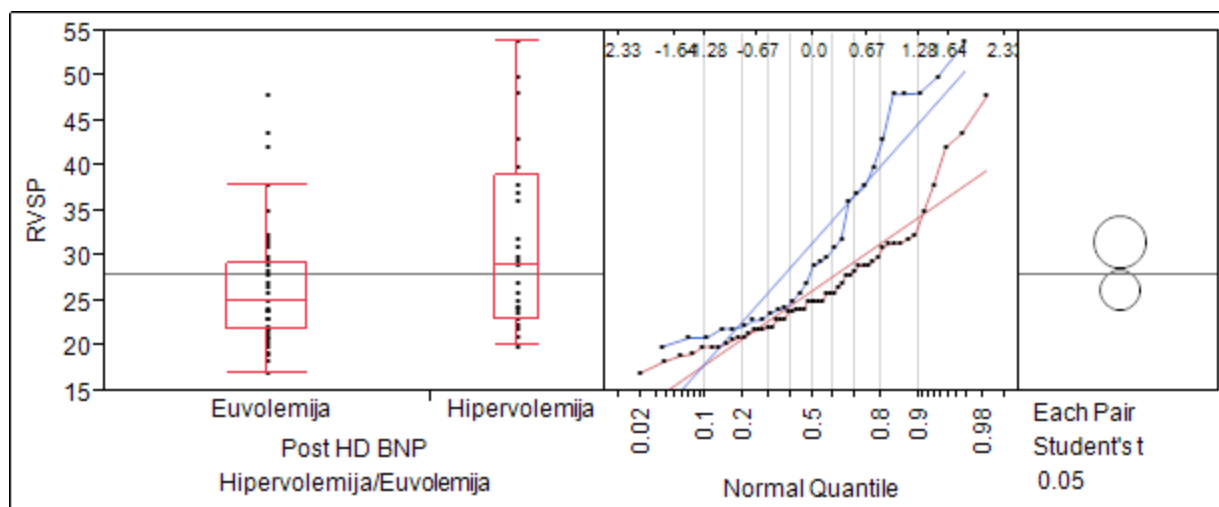


Slika 124. Razlike u E/e' među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nisu utvrđene značajne razlike u vrednostima E/e' između ispitivanih grupa ( $p=0,858$ ) (slika 124).

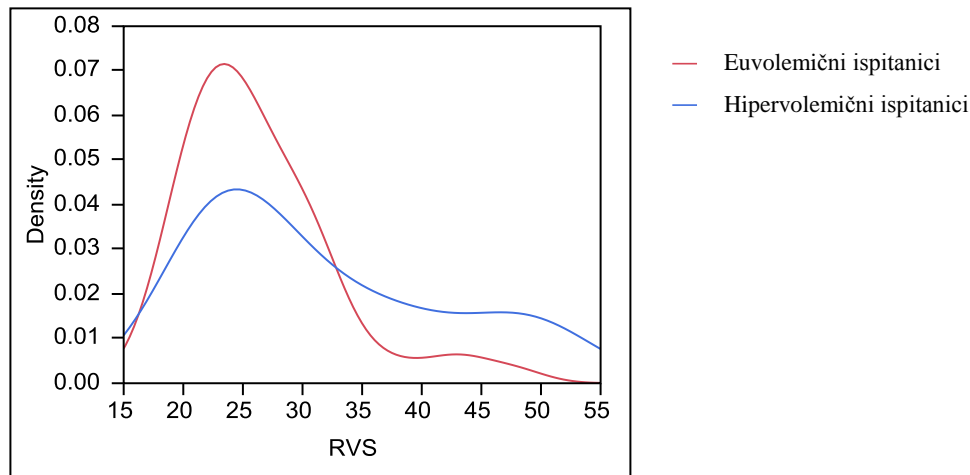
### Sistolni pritisak u desnoj komori

RVSP do 40 mmHg je smatran za normalan, u suprotnom se smatralo da ispitanik ima plućnu hipertenziju.



Slika 125. Razlike u RVSP među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđeno je postojanje signifikantne razlike u vrednostima RVSP-a između ispitivanih grupa (slika 125). Vrednost RVSP-a je bila signifikantno niža u grupi ispitanika sa euvolemijom (medijana 25 mmHg, IQR 7,3) u poređenju sa grupom ispitanika sa hipervolemijom (medijana 29 mmHg, IQR 15,95) (slika 126).

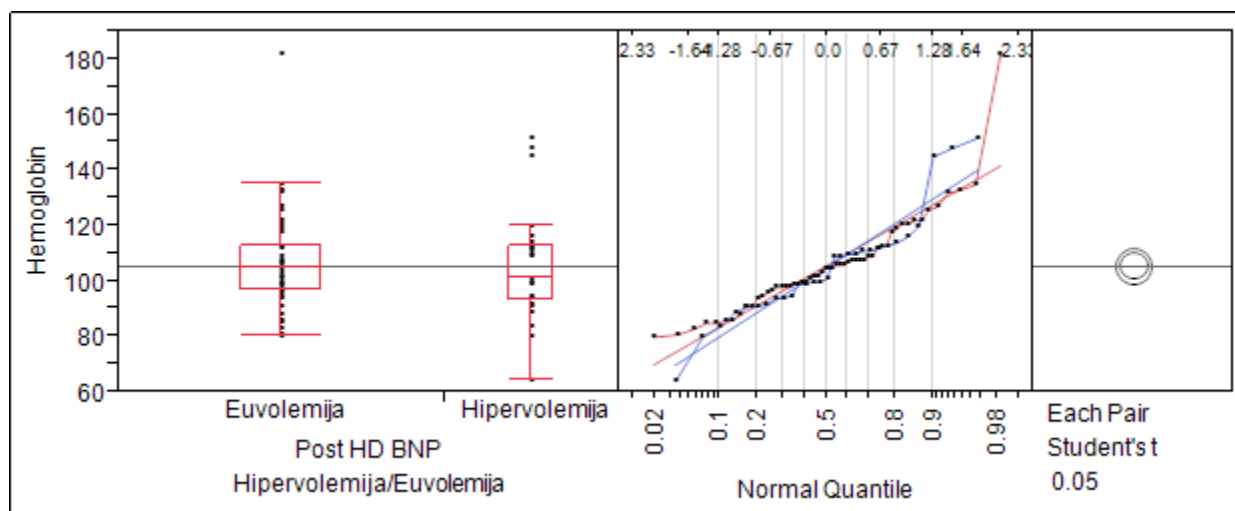


Slika 126. Grafik funkcije gustine RVSP nakon HD u ispitivanim grupama



### 4.17.3. Laboratorijski parametri

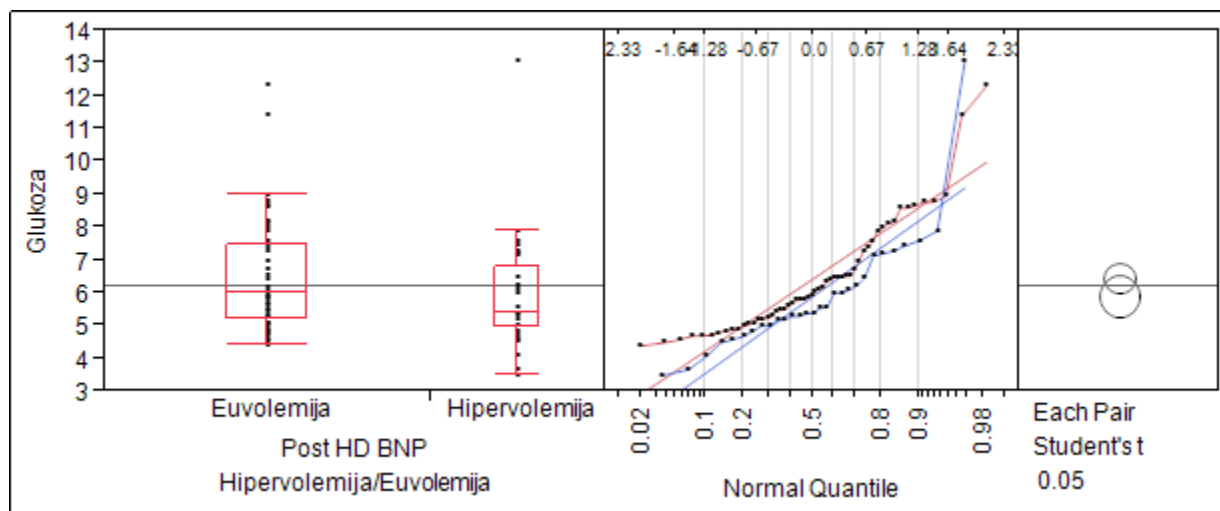
#### Hemoglobin



Slika 127. Razlike u Hgb među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike među grupama ( $p=0,9353$ ) (slika 127).

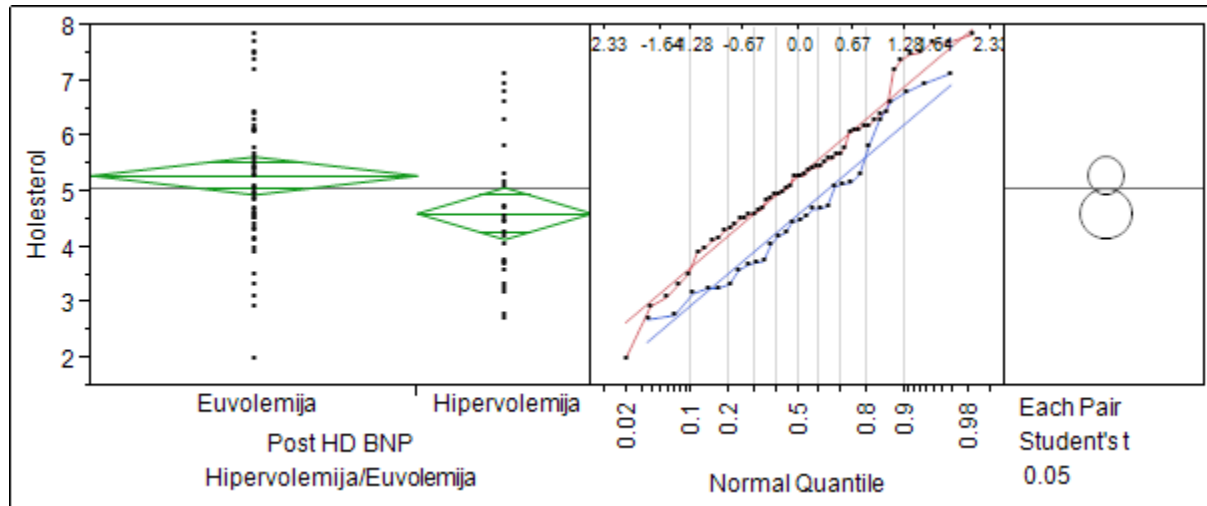
#### Glukoza



Slika 128. Razlike u vrednostima ŠUK među ispitivanim grupama

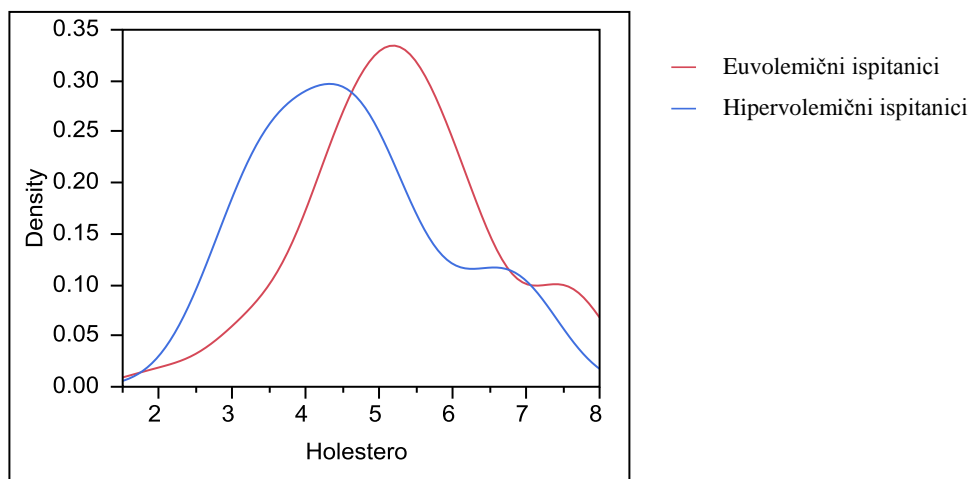
Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike među ispitivanim grupama (0,0994) (slika 128).

## Ukupni kolesterol



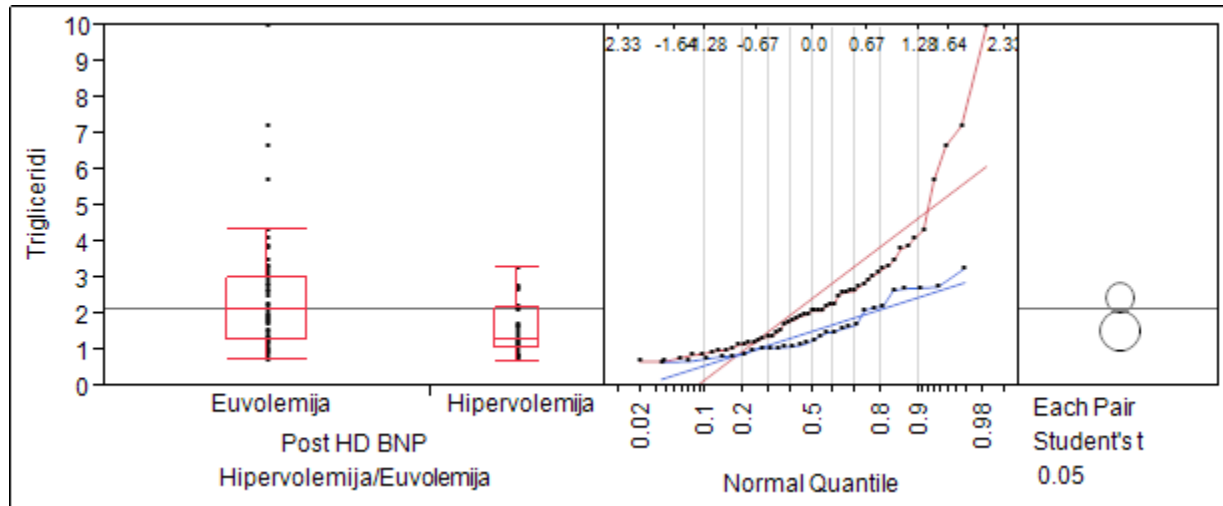
Slika 129. Razlike u vrednostima Hol među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđena je signifikantna razlika u vrednostima Hol između ispitivanih grupa (slika 129). Vrednosti Hol su bile signifikantno niže u grupi ispitanika sa hipervolemijom (4,62 mmol/l, 95% CI 4,16 – 5,09) u odnosu na grupu bolesnika sa euvoemijom (5,31 mmol/l, 95% CI 4,96 – 5,65) (0,0215) (slika 130).



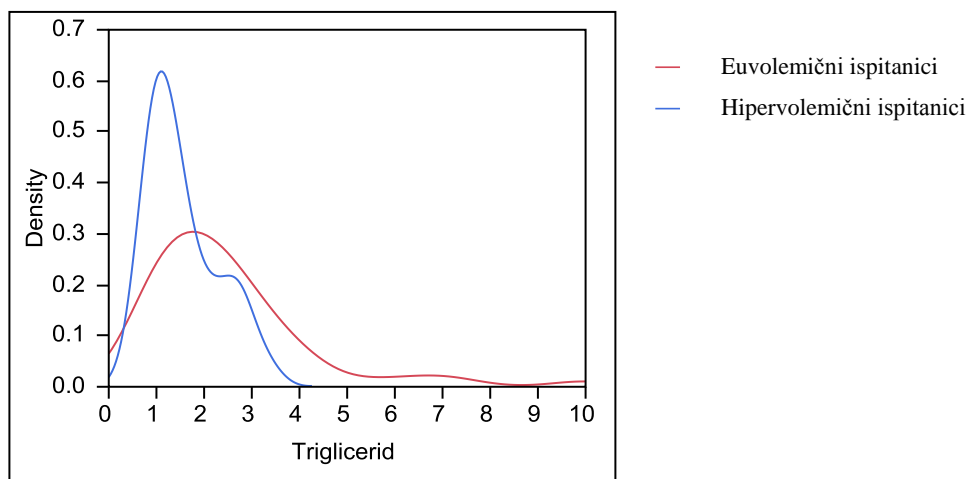
Slika 130. Grafik funkcije gustine Hol nakon HD u ispitivanim grupama

## Trigliceridi



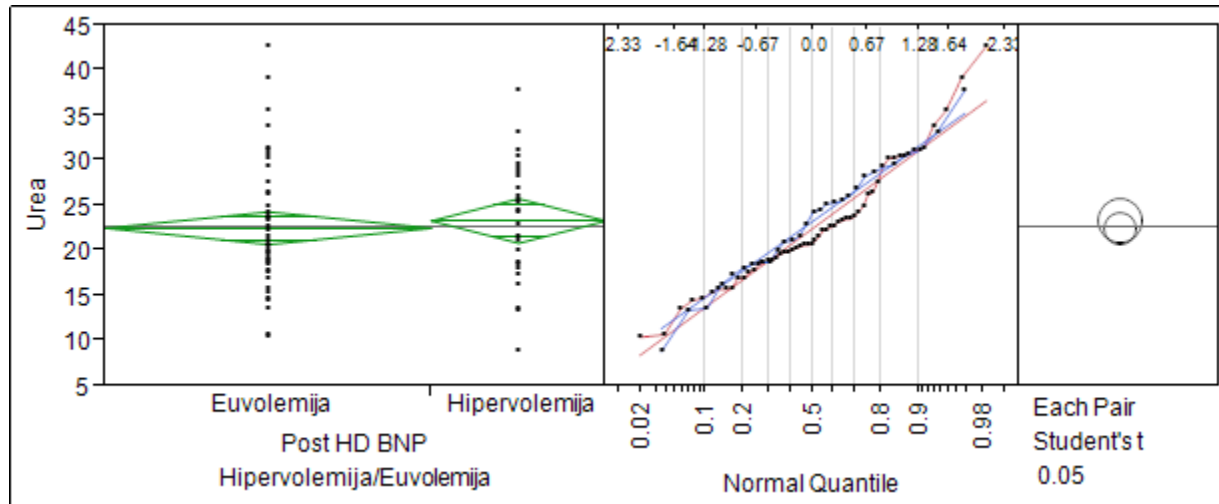
Slika 131. Razlike u vrednostima Trig među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđena je signifikantna razlika u vrednostima Trig između ispitivanih grupa (slika 131). Vrednosti Trig su bile signifikantno niže u grupi ispitanika sa hipervolemijom (medijana 1,29 mmol/l, IQR 1,74) u odnosu na grupu ispitanika sa euvolemijom (medijana 2,1 mmol/l, IQR 1,12) (0,0064) (slika 132).



Slika 132. Grafik funkcije gustine Trig nakon HD u ispitivanim grupama

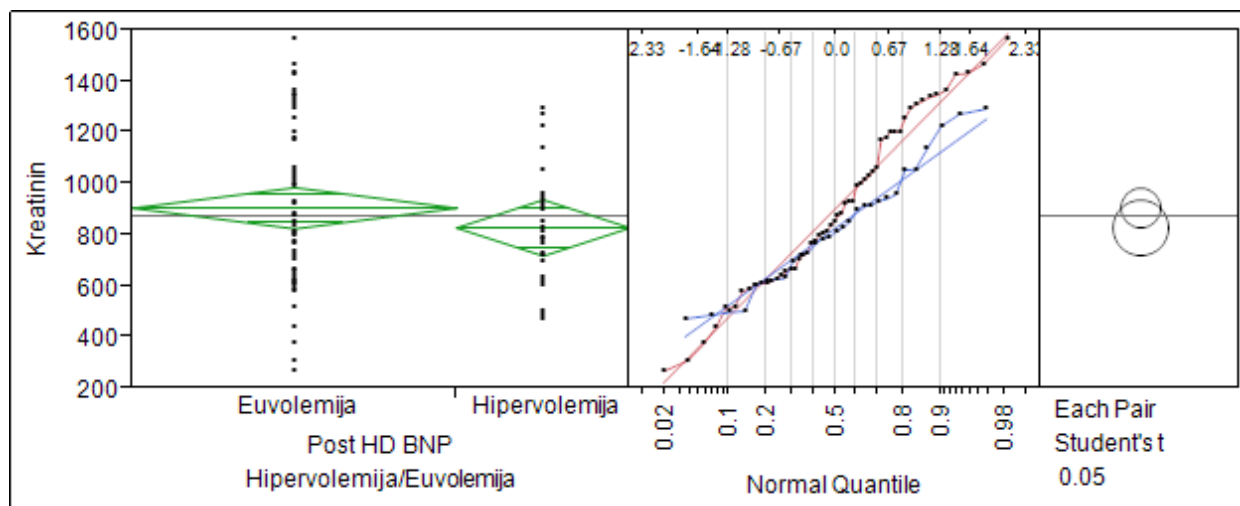
## Urea



Slika 133. Razlike u vrednostima uree među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nije utvrđena signifikantna razlika u vrednostima uree između ispitivanih grupa ( $p=0,6053$ ) (slika 133).

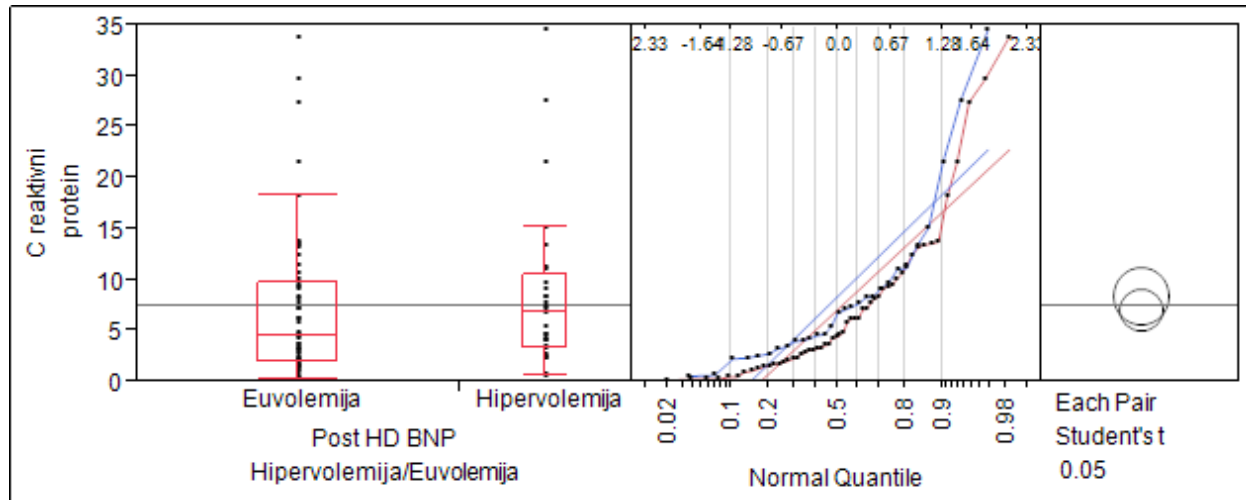
## Kreatinin



Slika 134. Razlike u vrednostima Cr među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nije utvrđena signifikantna razlika u vrednostima Cr između ispitivanih grupa ( $p=0,2634$ ) (slika 134).

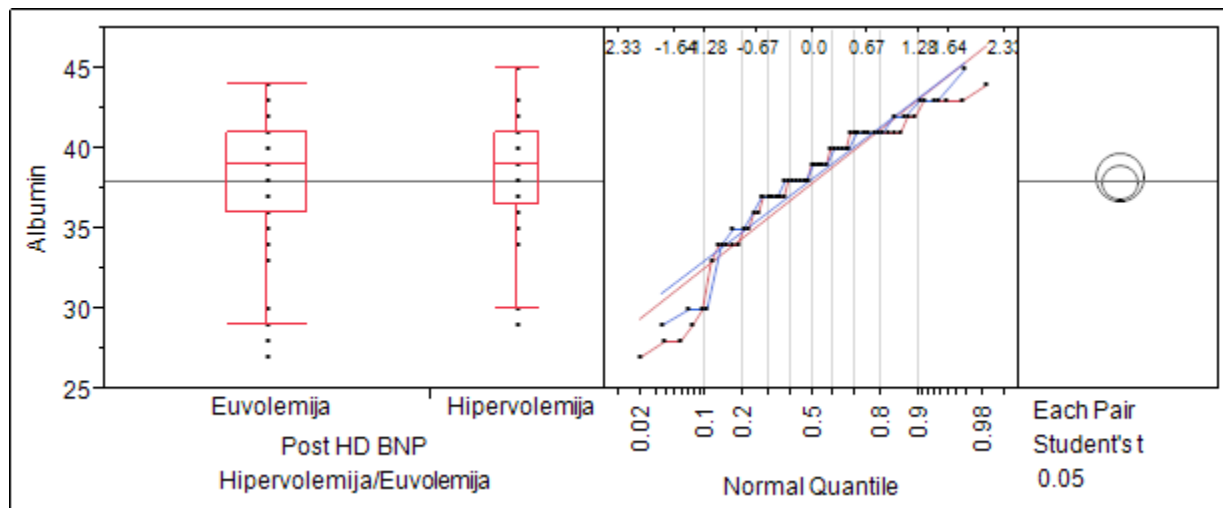
## C-reaktivni protein



Slika 135. Razlike u vrednostima CRP-a među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike u vrednosti CRP-a između ispitivanih grupa ( $p=0,2215$ ) (slika 135).

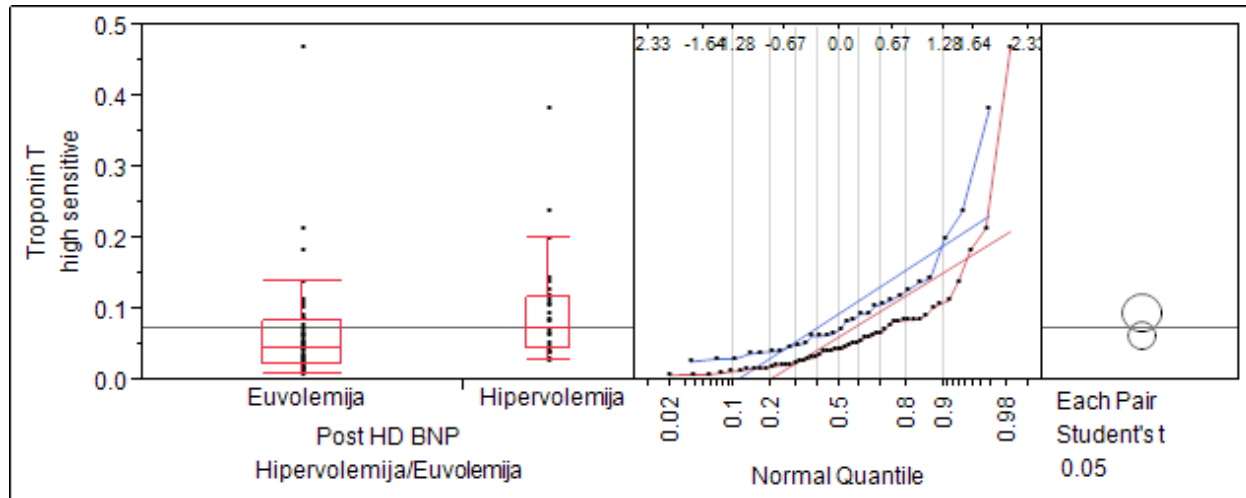
## Albumin



Slika 136. Razlike u vrednostima Alb među ispitivanim grupama

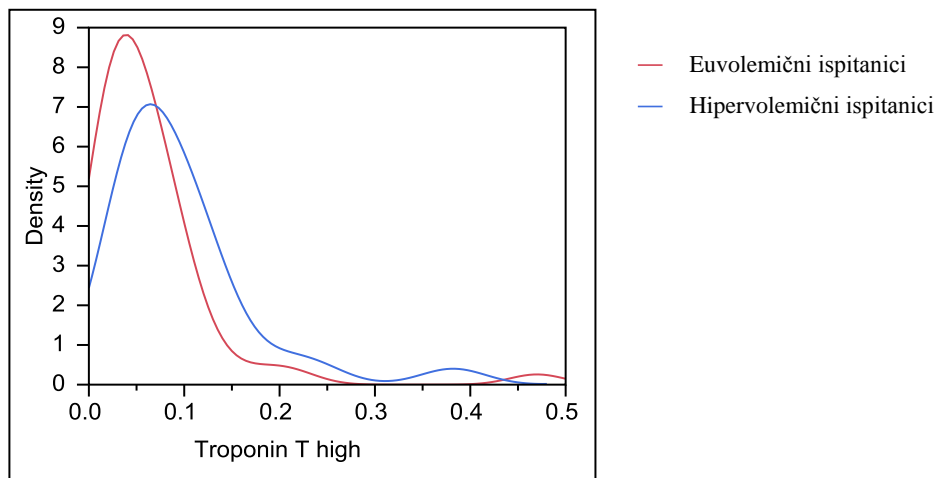
Univarijantnom analizom nije utvrđena signifikantna razlika u vrednostima Alb između ispitivanih grupa ( $p=0,8552$ ) (slika 136).

## Troponin T (visoko senzitivni)



Slika 137. Razlike u vrednostima hsTropT među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom utvrđena je signifikantna razlika u vrednostima hsTropT između ispitivanih grupa (slika 137). Vrednosti hsTropT su bile signifikantno više u grupi ispitanika sa hipervolemijom (medijana 0,072 ng/ml, IQR 0,0715) u odnosu na grupu ispitanika sa euvolemijom (medijana 0,0445 ng/ml, IQR 0,062) ( $p=0,0026$ ) (slika 138).



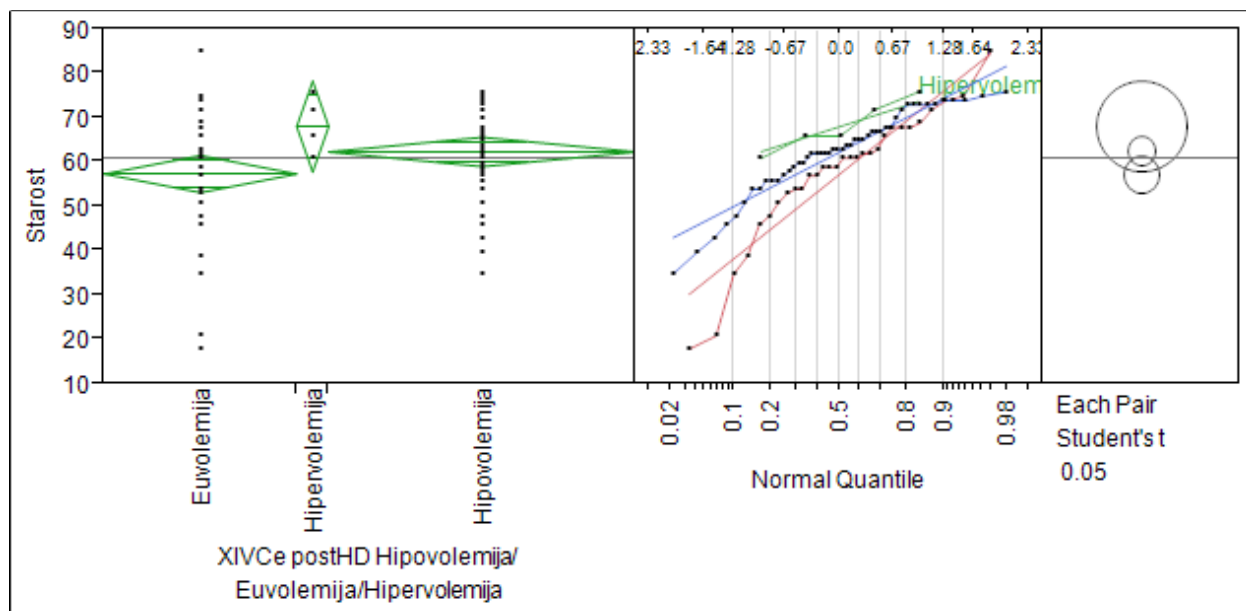
Slika 138. Grafik funkcije gustine vrednosti hsTropT nakon HD po ispitivanim grupama

#### 4.18. Karakteristike grupa različitog volumnog statusa određenog prema dijametru donje šuplje vene u inspirijumu

Analizirana je razlika između grupa ispitanika različitog volumnog statusa određenog pomoću indeksiranog dijametra IVC u inspirijumu. Dijametar ispod 8 mm podrazumevao je hipovolemičnog ispitanika, između 8 i 11,5 mm euvolemičnog ispitanika, a iznad 11,5 mm hipervolemičnog ispitanika.

##### 4.18.1. Demografske karakteristike i parametri hemodijalize

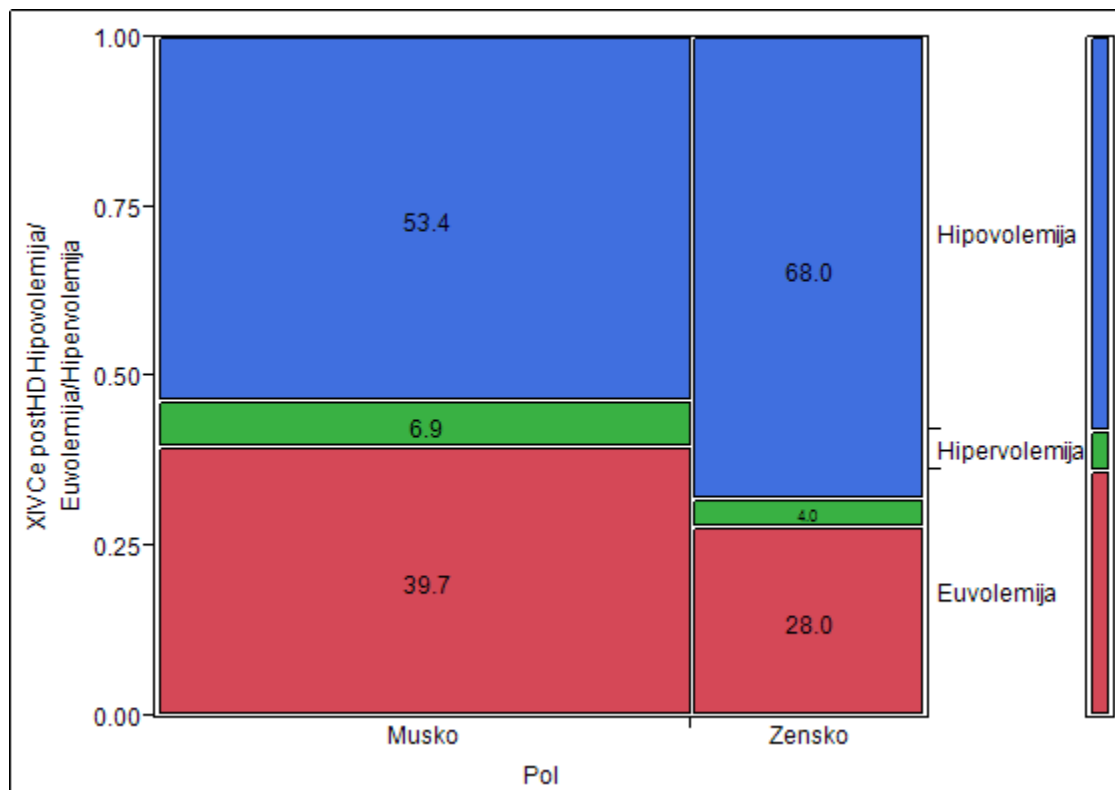
###### Starost



Slika 139. Razlike u starosti među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom starosti po grupama volumnog statusa određenog prema dijametru IVC utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u starosti među grupama ( $p=0,069$ ) (slika 139).

## Pol

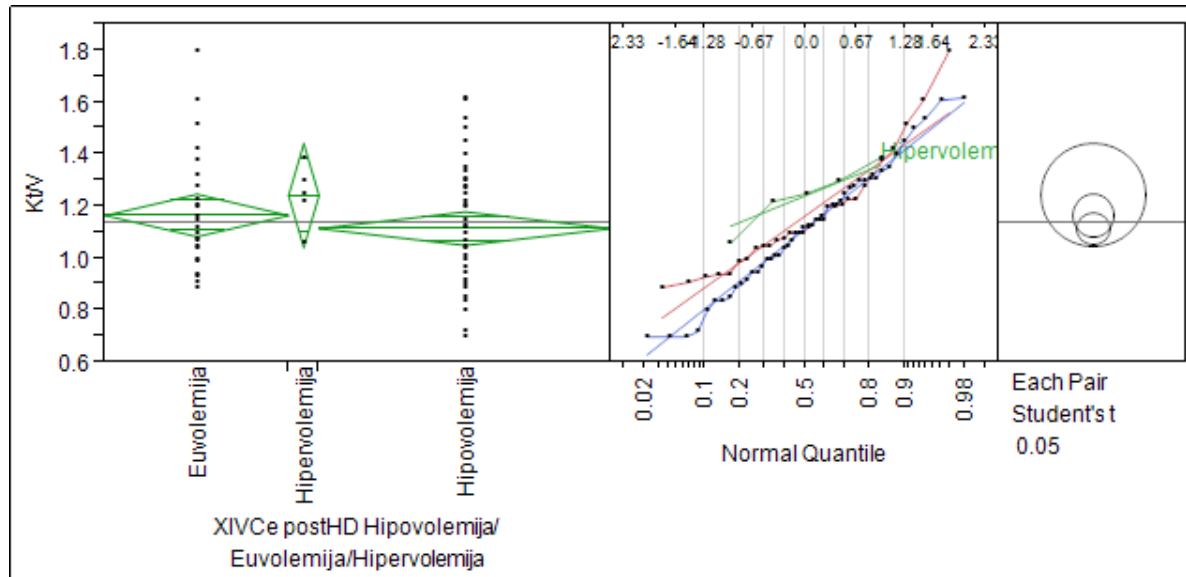


Slika 140. Zastupljenost različitih stanja volemije po polovima

Analizom kontingencijskih tabela nisu utvrđene razlike u učestalost stanja volemije po polovima ( $p=0,4631$ ) (slika 140).



**Kt/V**

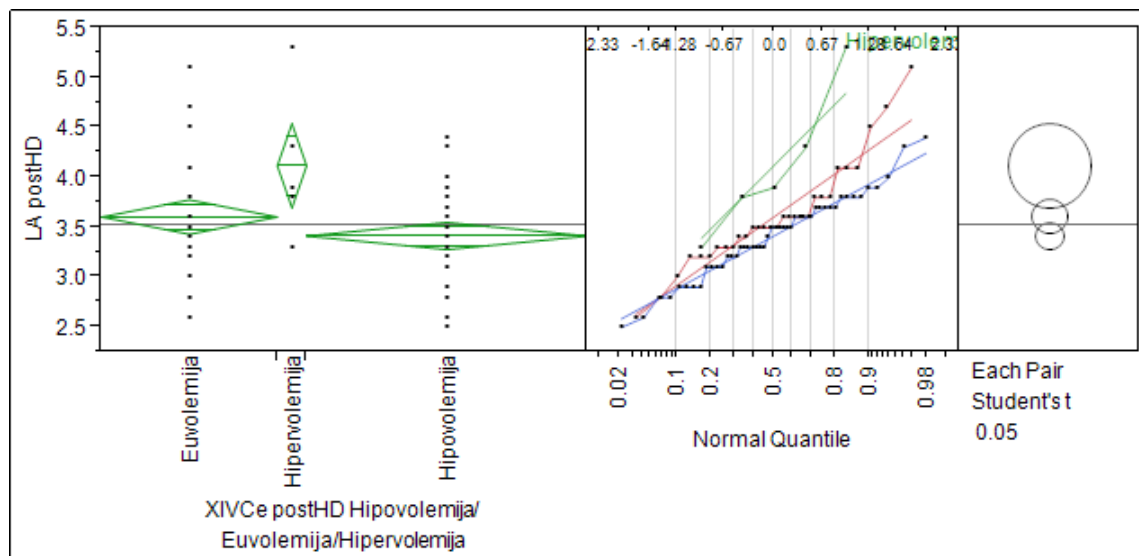


Slika 141. Razlike u vrednostima Kt/V među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom Kt/V po grupama volumnog statusa određenog prema dijamtru IVC utvrđeno je da ne postoji signifikantna razlika u starosti među grupama ( $p=0,369$ ) (slika 141).

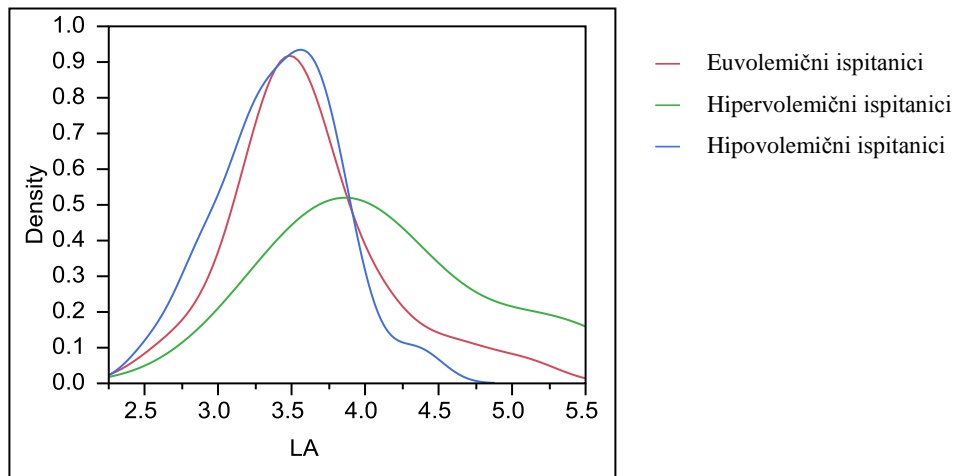
#### 4.18.2. Ehokardiografski parametri

##### Dijametar leve komore



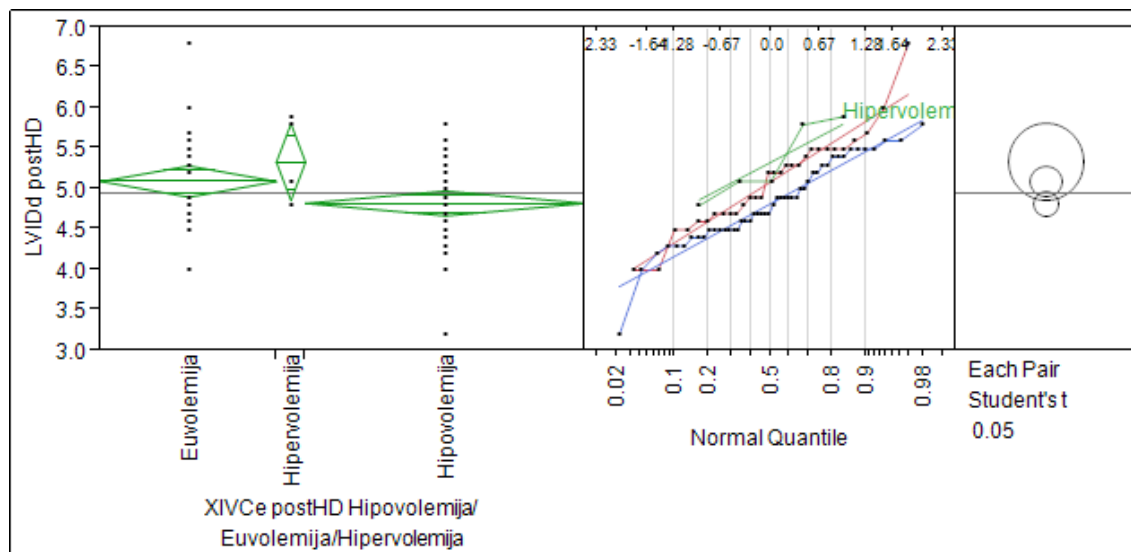
Slika 142. Razlike u vrednostima LA nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom LA nakon HD po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike među grupama (slika 142). LA bio je signifikantno viši u grupi hipervolemije (srednja vrednost 4,12 cm, 95% CI 3,70 – 4,54) nego kod pacijenata sa euvolemijom (srednja vrednost 3,61 cm, 95% CI 3,43 – 3,78) i hipovolemijom (srednja vrednost 3,42 cm, 95% CI 3,28 – 3,55) ( $p=0,0052$ ). Nije bilo signifikantne razlike LA nakon HD između hipo- i euvolemičnih grupa ( $p=0,0890$ ) (slika 143).



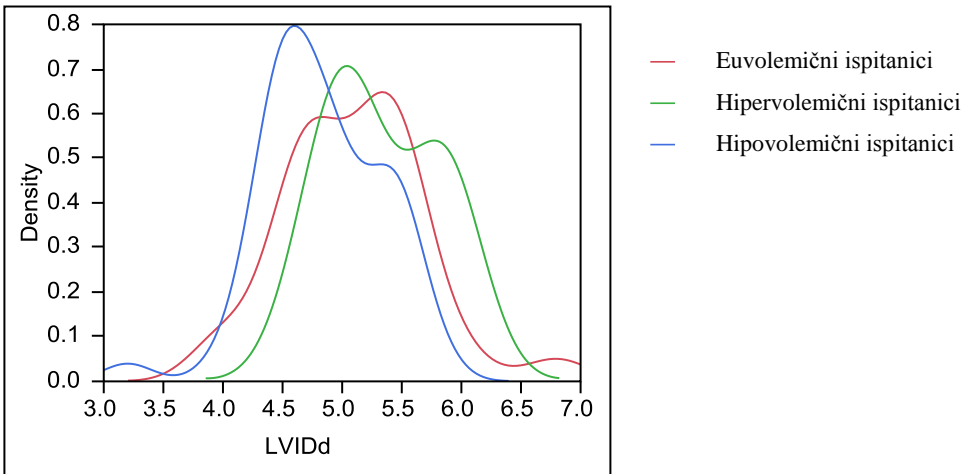
Slika 143. Grafik funkcije gustine vrednosti LA nakon HD po ispitivanim grupama

### Dijametar leve komore u dijastoli nakon hemodijalize



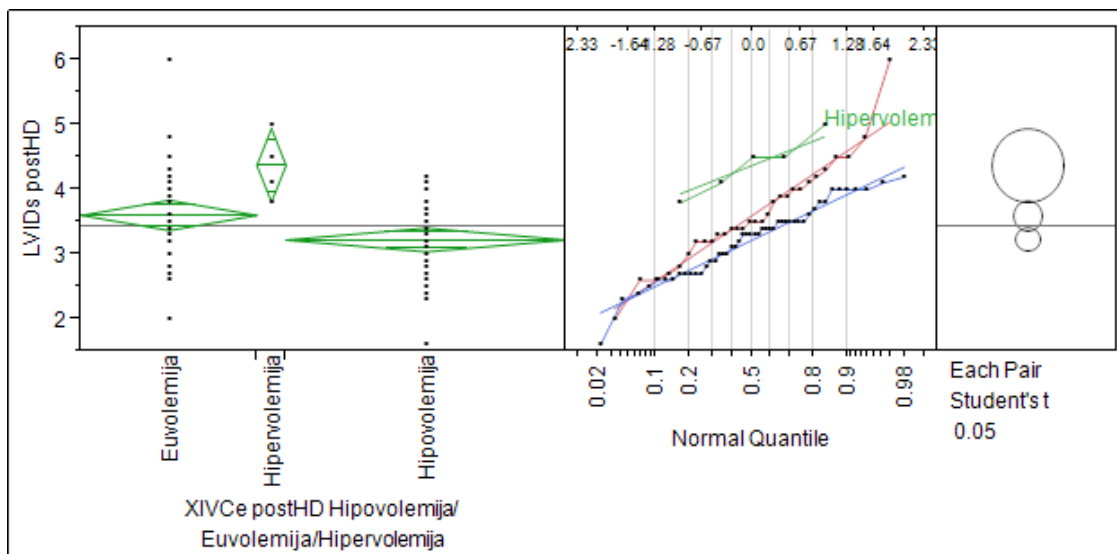
Slika 144. Razlike u vrednostima LVIDd nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom LVIDd nakon HD po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike među grupama (slika 144). LVIDd bio je signifikantno niži u grupi hipovolemije (srednja vrednost 4,83 cm, 95% CI 4,676 – 4,982) nego kod pacijenata sa euvolemijom (srednja vrednost 5,10 cm, 95% CI 4,91 – 5,29) i hipervolemijom (srednja vrednost 5,34, 95% CI 4,87 – 5,81) ( $p=0,0276$ ). Nije bilo signifikantne razlike LVIDd između hiper- i euvolemične grupe ( $p=0,3537$ ) (slika 145).



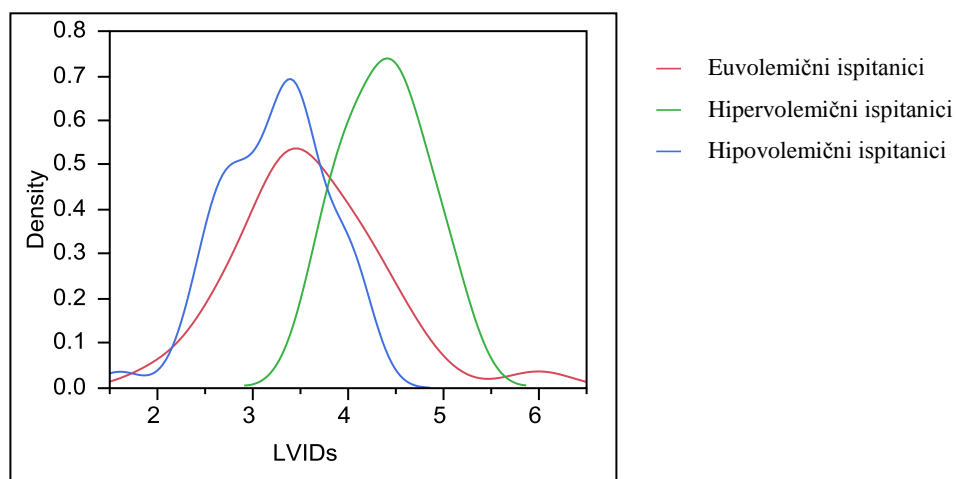
Slika 145. Grafik funkcije gustine vrednosti LVIDd nakon HD po ispitivanim grupama

### Dijametar leve komore u sistoli nakon hemodijalize



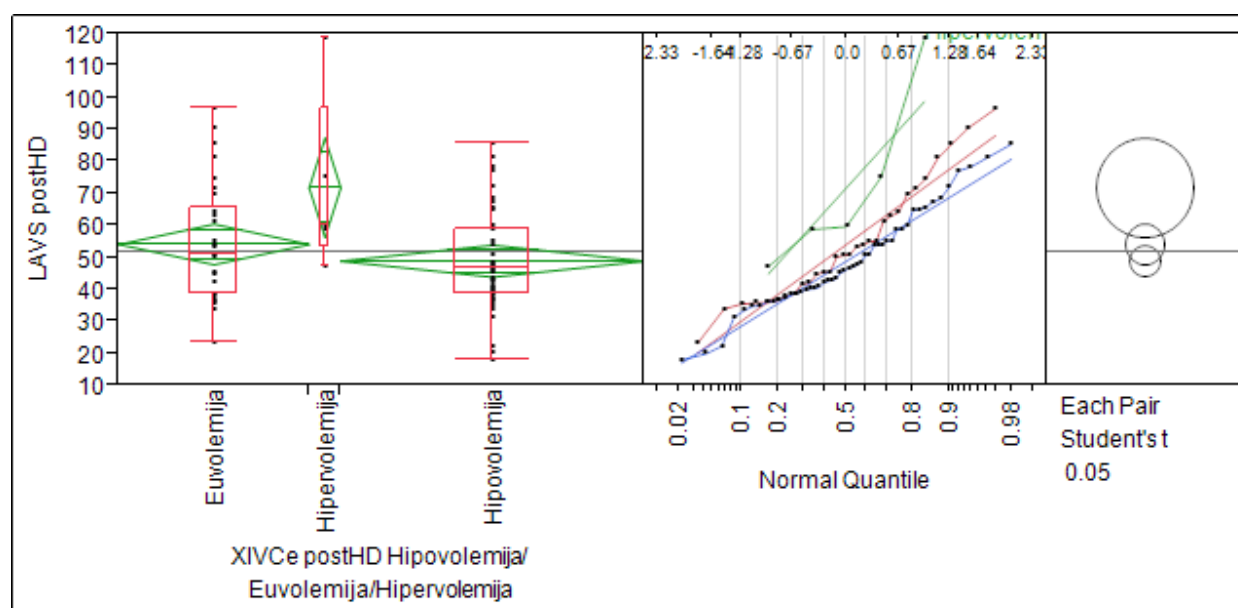
Slika 146. Razlike u vrednostima LVIDs nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom LVIDs nakon HD po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između sve tri ispitivane grupe (slika 146). LVIDs bio je signifikantno niži u grupi hipovolemije (srednja vrednost 3,23 cm, 95% CI 3,04 – 3,41) nego kod pacijenata sa euvolemijom (srednja vrednost 3,61, 95% CI 3,37 – 3,84) i hipervolemijom (srednja vrednost 4,38 cm, 95% CI 3,81 – 4,95) ( $p=0,0003$ ) (slika 147).



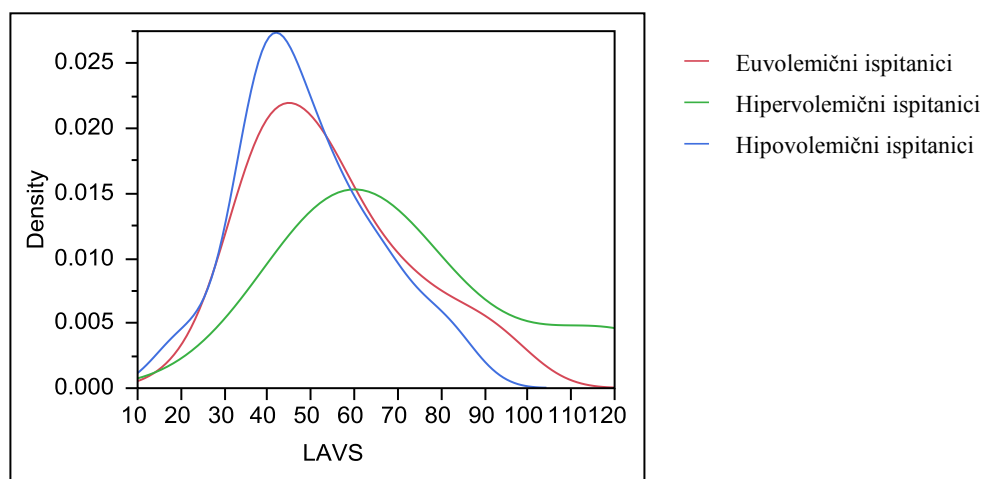
Slika 147. Grafik funkcije gustine vrednosti LVIDs nakon HD po ispitivanim grupama

### Zapremina leve pretkomore u sistoli nakon hemodijalize



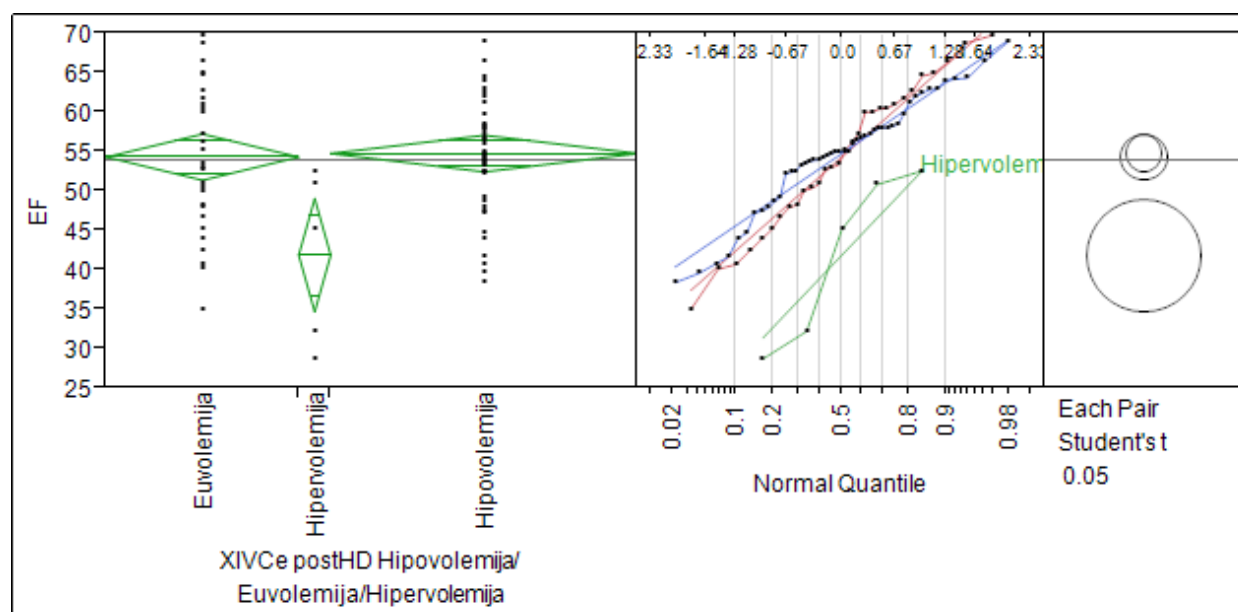
Slika 148. Razlike u vrednostima LAVs nakon HD među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom LAVs po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između grupe hiper- i hipovolemije (slika 148). LAVs bio je signifikantno veći u grupi hipervolemije (medijana 59,9 ml, IQR 43,8) nego kod pacijenata s sa hipolemijom (medijana 46,4 ml, IQR 20,35) ( $p=0,030$ ). Između ostalih grupa nije utvrđena signifikantna razlika ( $p=0,081$ ) (slika 149).



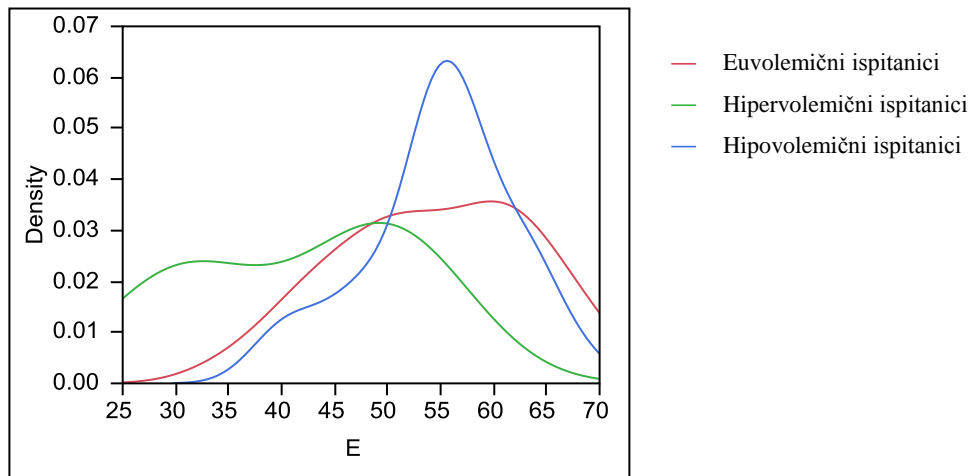
Slika 149. Grafik funkcije gustine vrednosti LAVs nakon HD po ispitivanim grupama

## Ejekciona frakcija



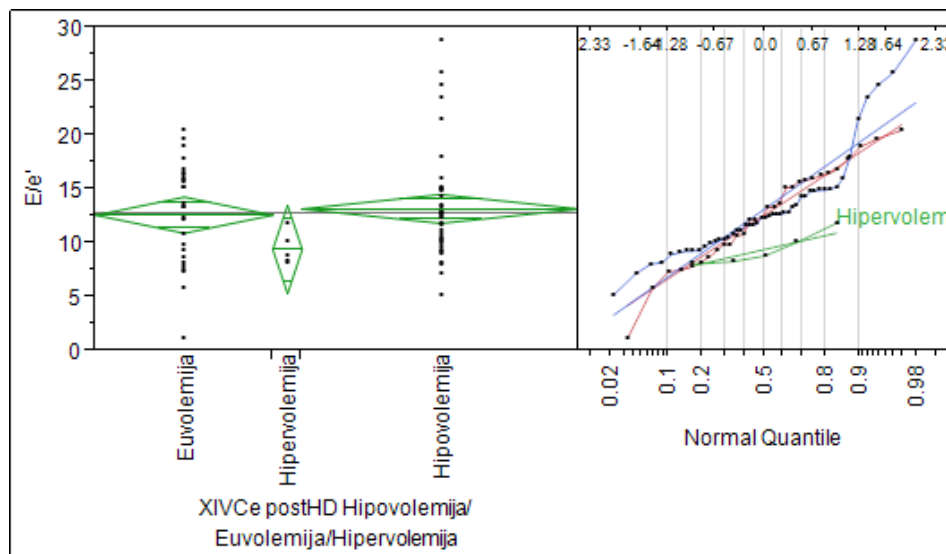
Slika 150. Razlike u vrednostima EF među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom EF po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između grupe hipervolemije i druge dve grupe (slika 150). EF bila je signifikantno niža u grupi hipervolemije (srednja vrednost 41,94%, 95% CI 34,76 – 49,12) nego kod pacijenata sa euvolemijom (srednja vrednost 54,38%, 95% CI 51,45 – 57,31) i hipovolemijom (srednja vrednost 54,83%, 95% CI 52,51 – 57,15) ( $p=0,0042$ ). Između grupe eu- i hipovolemije nije utvrđena signifikantna razlika ( $p=0,810$ ) (slika 151).



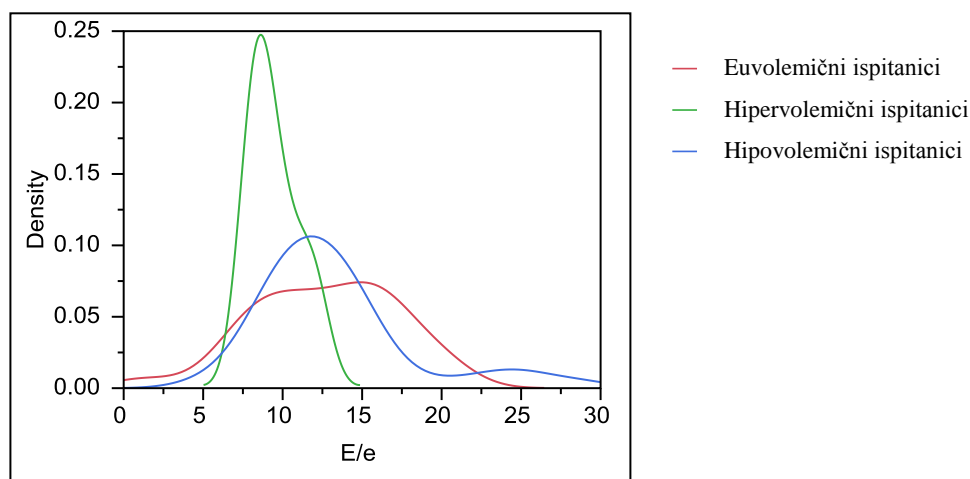
Slika 151. Grafik funkcije gustine vrednosti EF po ispitivanim grupama

**E/e'**



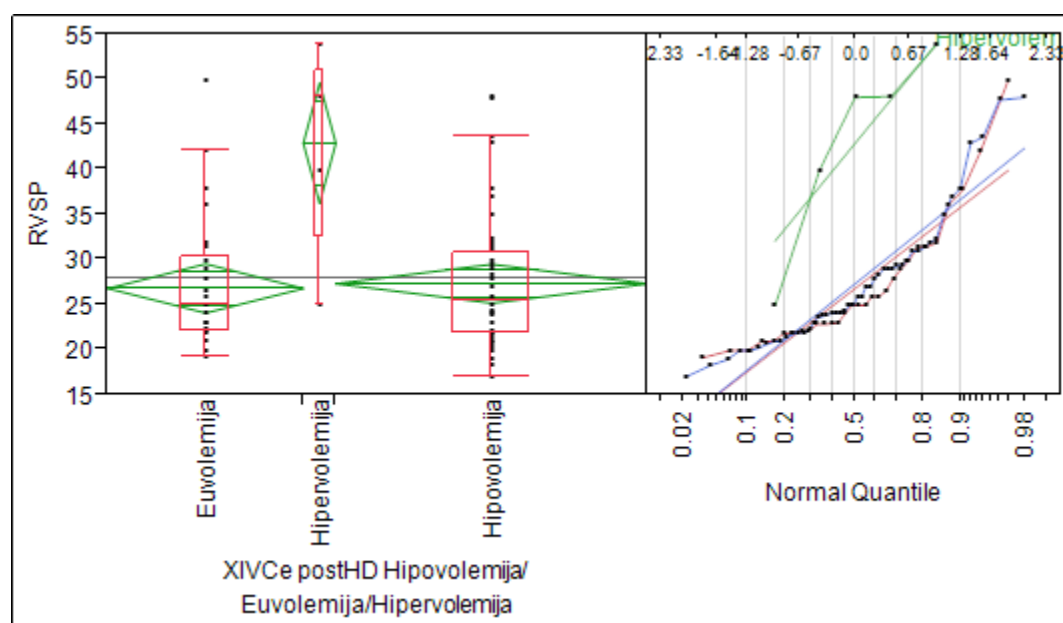
Slika 152. Razlike u vrednostima E/e' među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom  $E/e'$  po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između grupe hiper- i hipovolemije (slika 152). Vrednosti  $E/e'$  bile su signifikantno niže u grupi hipervolemije (medijana 8,84, IQR 2,78) nego kod pacijenata sa hipovolemijom (medijana 12,4, IQR 4,86) ( $p=0,023$ ). Između ostalih grupa nije utvrđena signifikantna razlika ( $p=0,109$ ) (slika 153).



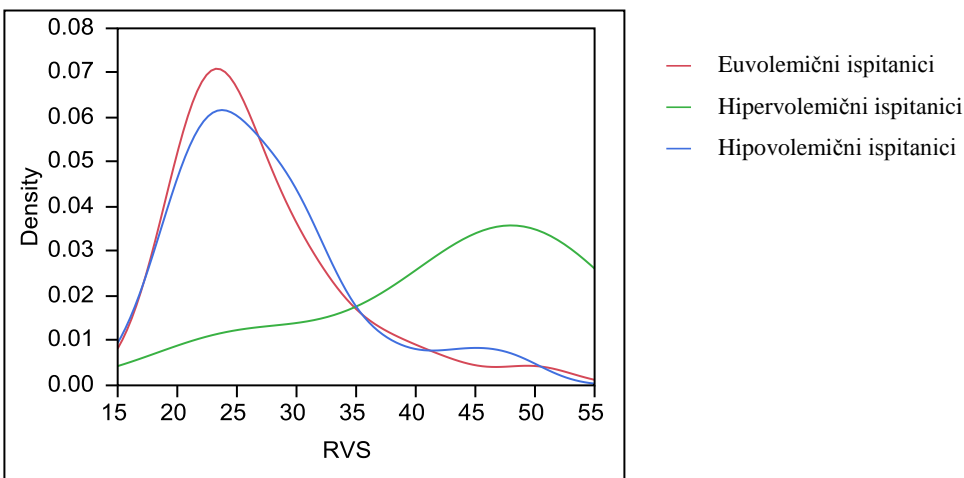
Slika 153. Grafik funkcije gustine  $E/e'$  po ispitivanim grupama

### Sistolni pritisak u desnoj komori



Slika 154. Razlike u vrednostima RVSP među ispitivanim grupama

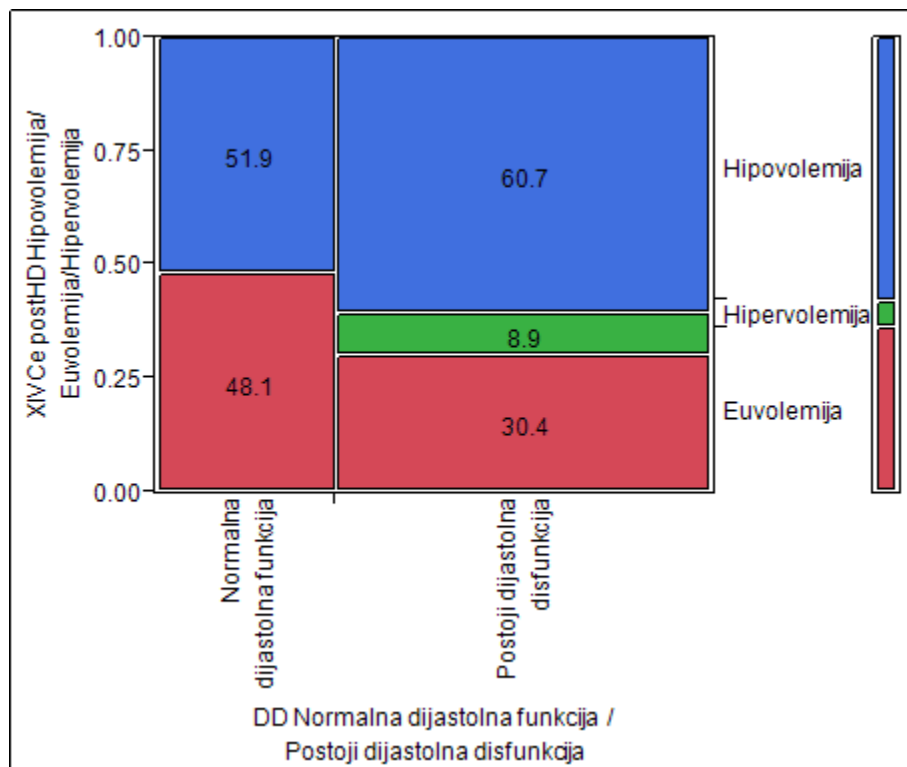
Univarijantnom analizom RVSP po grupama volumnog statusa utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između grupe hipervolemije i grupa hipo- i euvolemije (slika 154). Vrednosti RVSP bile su signifikantno više u grupi hipervolemije (medijana 48,1 mmHg, IQR 18,5) nego kod ispitanika sa euvolemijom (medijana 25 mmHg, IQR 8,3) i hipovolemijom (medijana 25,45 mmHg, IQR 8,75) ( $p=0,018$ ). Između grupa hipo- i euvolemije nije utvrđena signifikantna razlika u RVSP ( $p=0,750$ ) (slika 155).



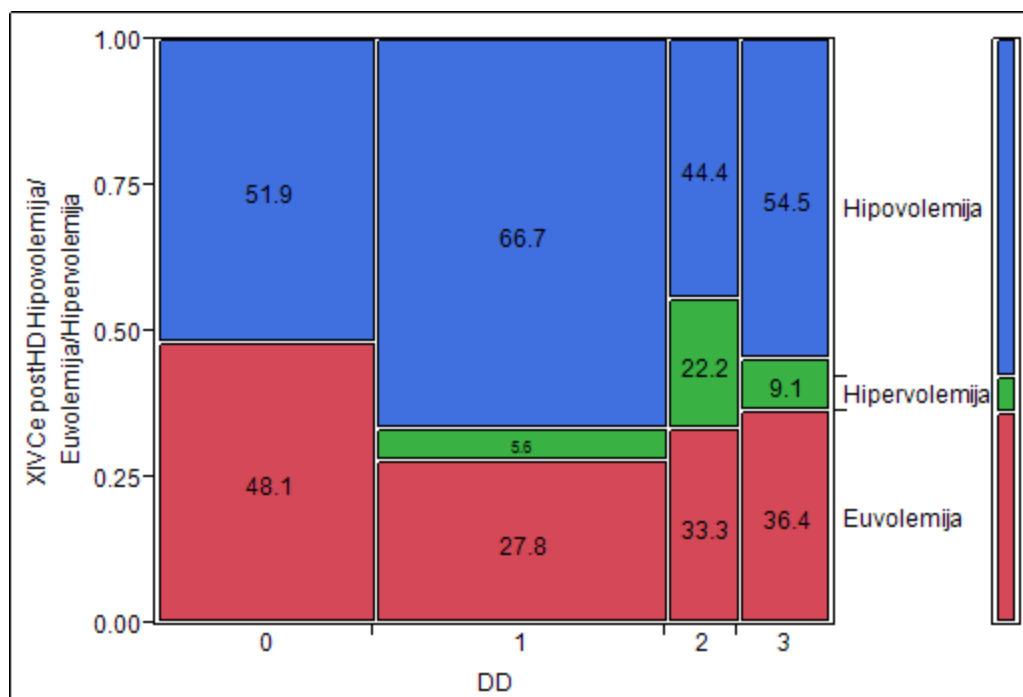
Slika 155. Grafik funkcije gustine vrednosti RVSP po ispitivanim grupama



## Dijastolna disfunkcija



Slika 156. Zastupljenost različitih stanja volemije u grupama normalne dijastolne funkcije i dijastolne disfunkcije



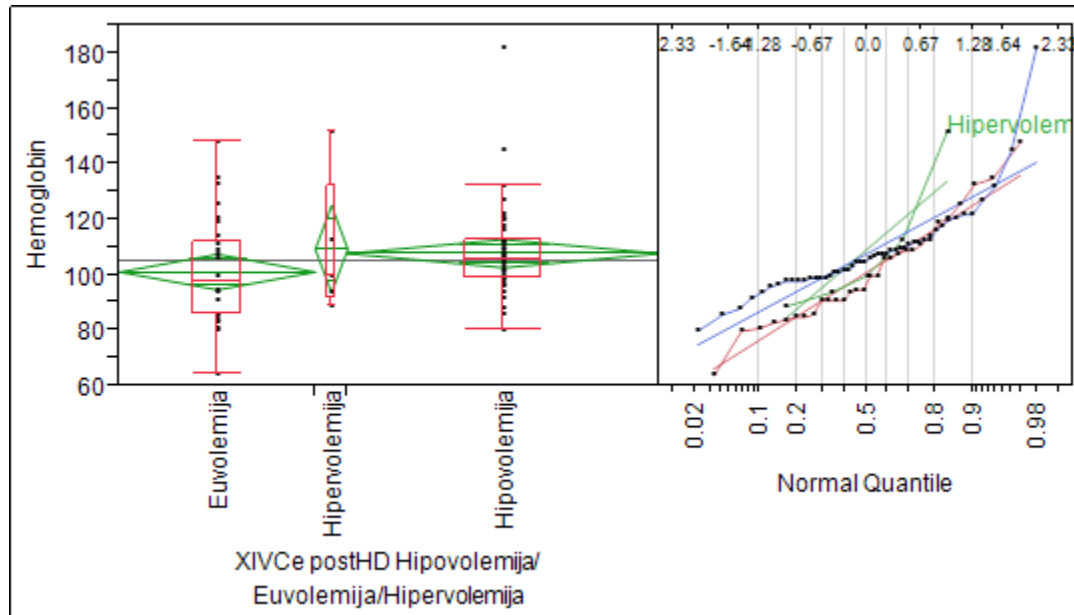
Slika 157. Zastupljenost različitih stanja volemije po grupama različitih stepena dijastolne disfunkcije

Analizom kontingencijskih tabela nisu utvrđene razlike između ispitivanih grupa u učestalosti pojedinih stadijuma dijastolne disfunkcije ( $p=0,205$ ), niti u postojanju bilo kojeg stadijuma dijastolne disfunkcije ( $p=0,119$ ) (slike 156 i 157).

#### 4.18.3. Laboratorijski parametri

Ispitivano je da li razlike u vrednostima laboratorijskih parametara postoje između tri grupe ispitanika, koje se razlikuju po stanju volemije, gde je kao parametar određivanja volumnog statusa korišćen indeksirani dijametar IVC u inspirijumu. Ispitanici sa IVCDi nižim od 8 mm svrstani su u grupu hipovolemičnih, oni sa IVCi između 8 i 11,5 mm svrstani su u grupu euvolemičnih, a oni sa IVCDi preko 11,5 mm u grupu hipervolemičnih ispitanika.

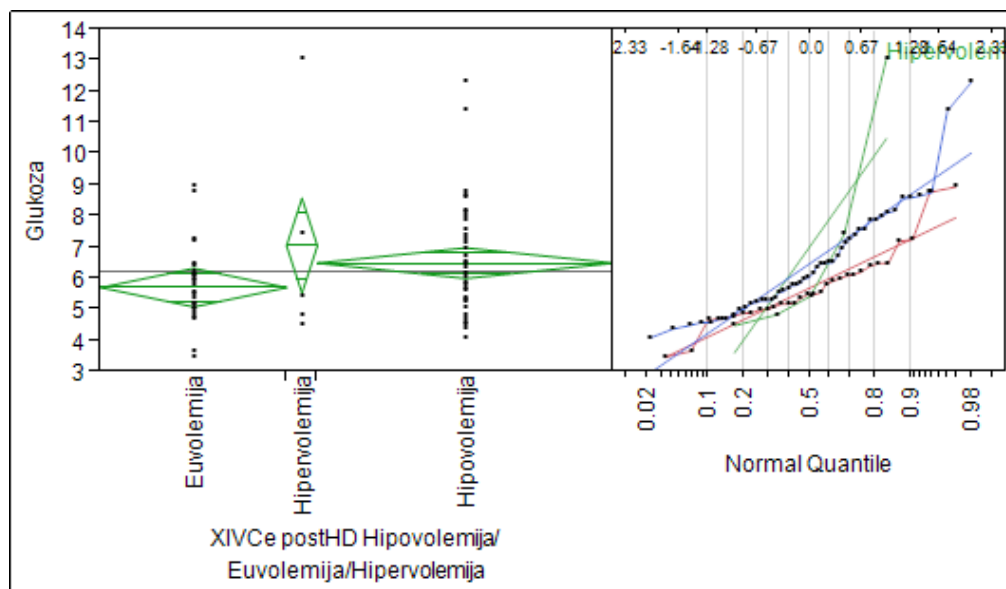
## Hemoglobin



Slika 158. Razlike u vrednostima Hgb među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike u koncentraciji Hgb između ispitivanih grupa ( $p=0,163$ ) (slika 158).

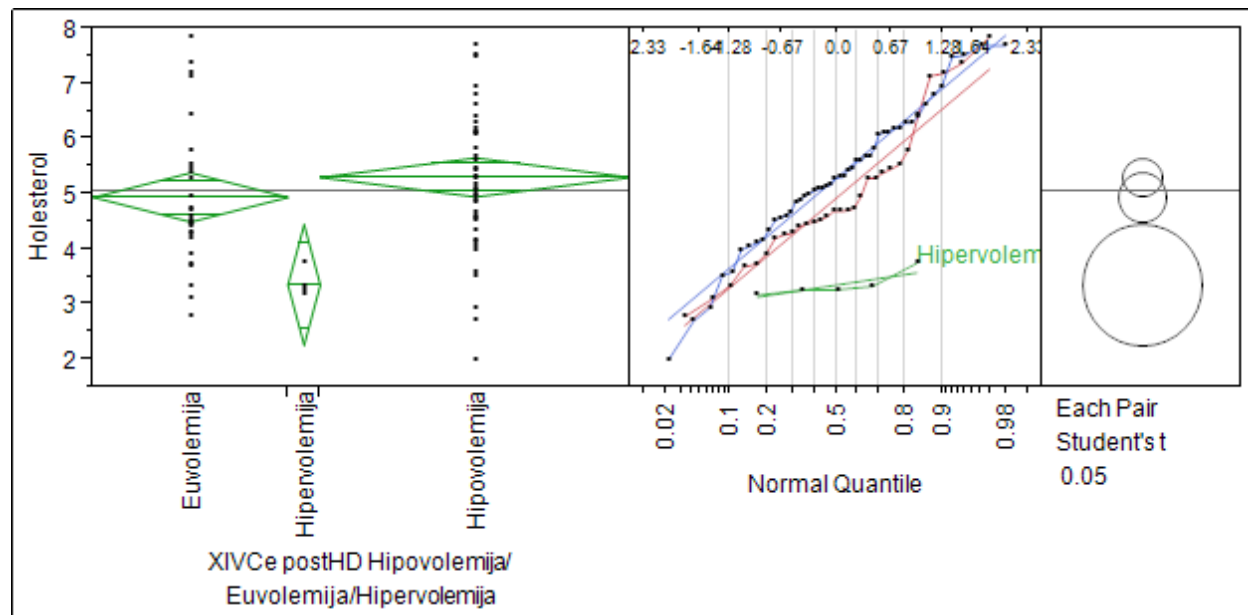
## Glukoza



Slika 159. Razlike u vrednostima ŠUK među ispitivanim grupama

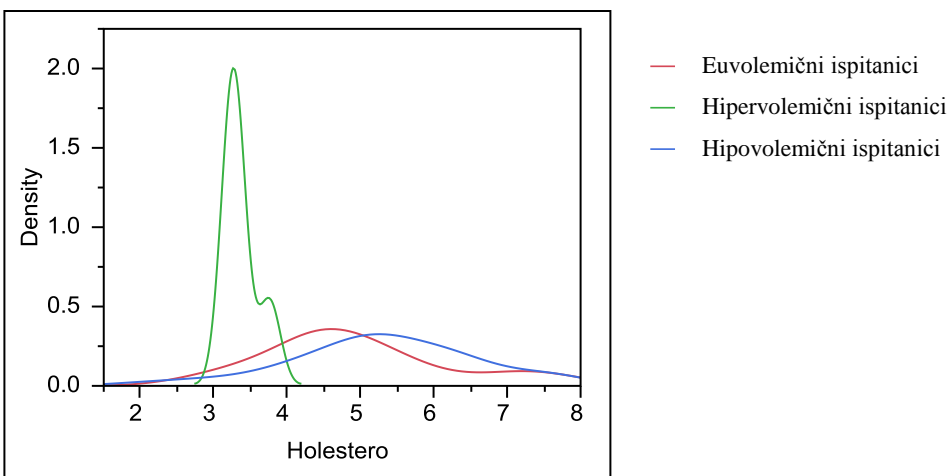
Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike u vrednostima ŠUK-a između ispitivanih grupa (slika 159).

### Ukupni holesterol



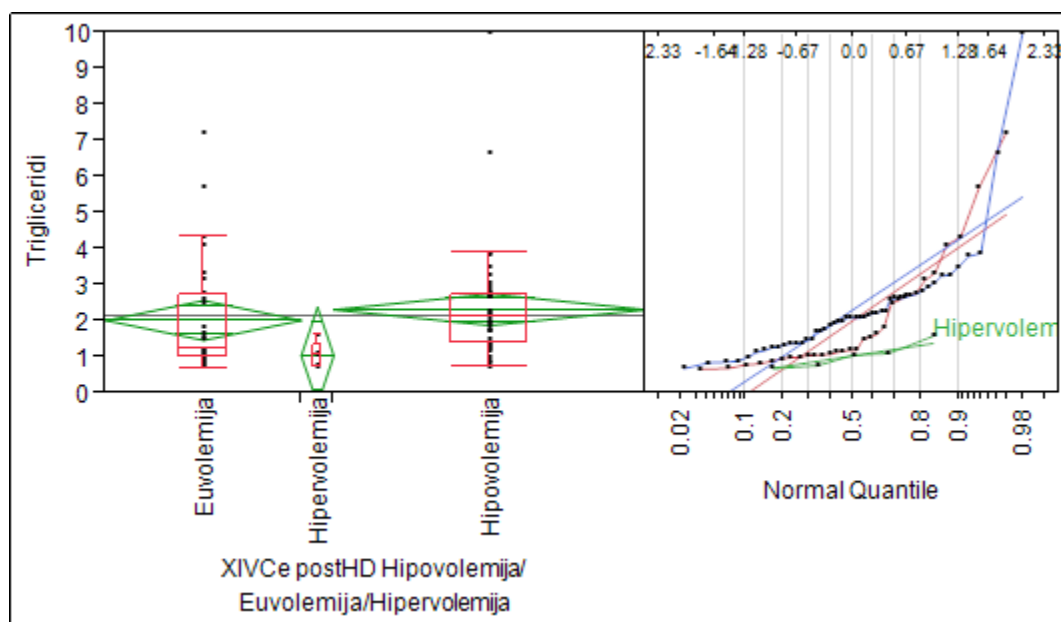
Slika 160. Razlike u vrednostima Hol među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom vrednosti Hol po ispitivanim grupama utvrđeno je postojanje signifikantne razlike među grupama (slika 160). Vrednosti Hol su bile signifikantno niže u grupi hipervolemije (srednja vrednost 3,37 mmol/l, 95% CI 2,28 – 4,46) nego kod ispitanika u grupama euvolemije (srednja vrednost 4,95 mmol/l, 95% CI 4,51 – 5,40) i hipovolemije (srednja vrednost 5,31 mmol/l, 95% CI 4,96 – 5,67) ( $p=0,004$ ). Nije uvrđena signifikantna razlika između grupa eu- i hipovolemije ( $p=0,209$ ) (slika 161).



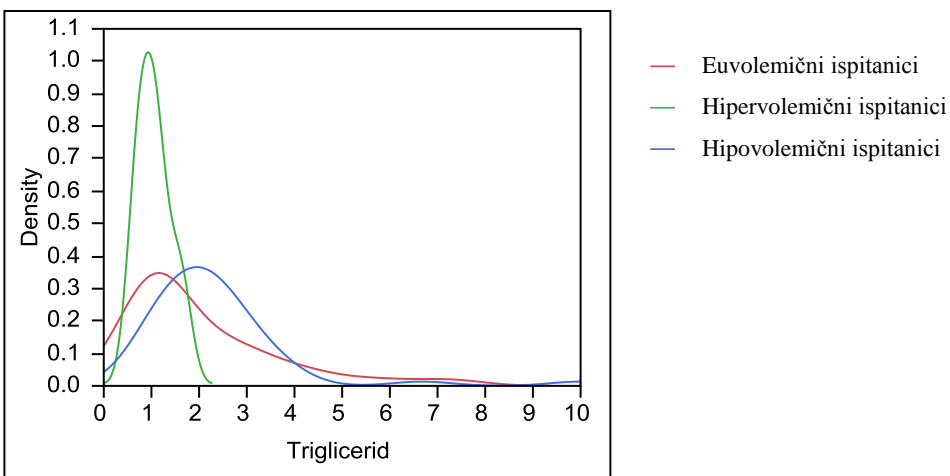
Slika 161. Grafik funkcije gustine vrednosti Hol po ispitivanim grupama

## Trigliceridi



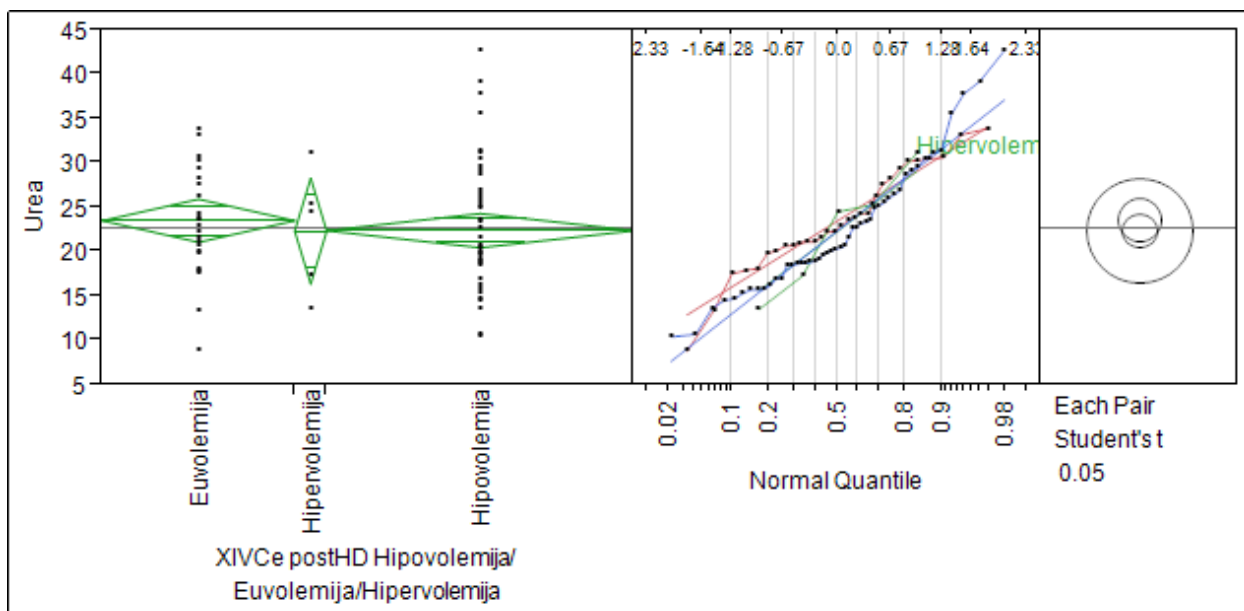
Slika 162. Razlike u vrednostima Trig među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom vrednosti Trig po ispitivanim grupama utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između ispitivanih grupa (slika 162). Vrednosti Trig bile su signifikantno niže u grupi hipervolemije (medijana 1,07 mmol/l, IQR 0,62) nego kod ispitanika u grupi hipovolemije (medijana 2,11 mmol/l, IQR 1,315) ( $p=0,0047$ ). Nije utvrđena signifikantna razlika između grupa eu- i hipovolemije ( $p=0,055$ ) i eu- i hipervolemije ( $p=0,138$ ) (slika 163).



Slika 163. Grafik funkcije gustine vrednosti Trig po ispitivanim grupama

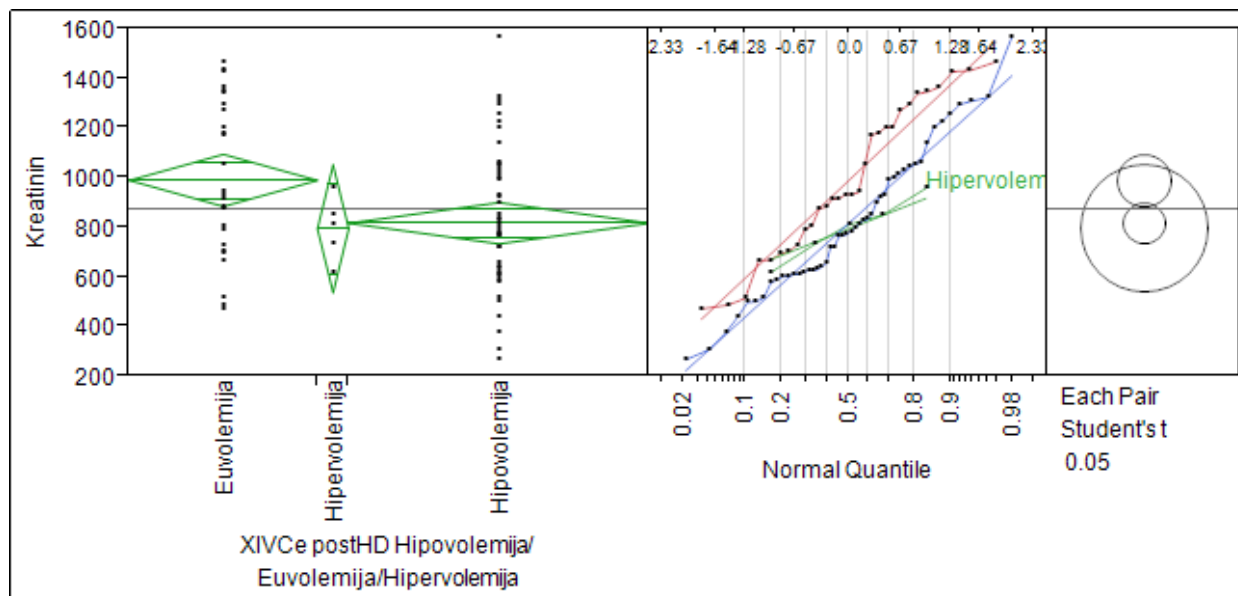
## Urea



Slika 164. Razlike u vrednostima uree među ispitivanim grupama

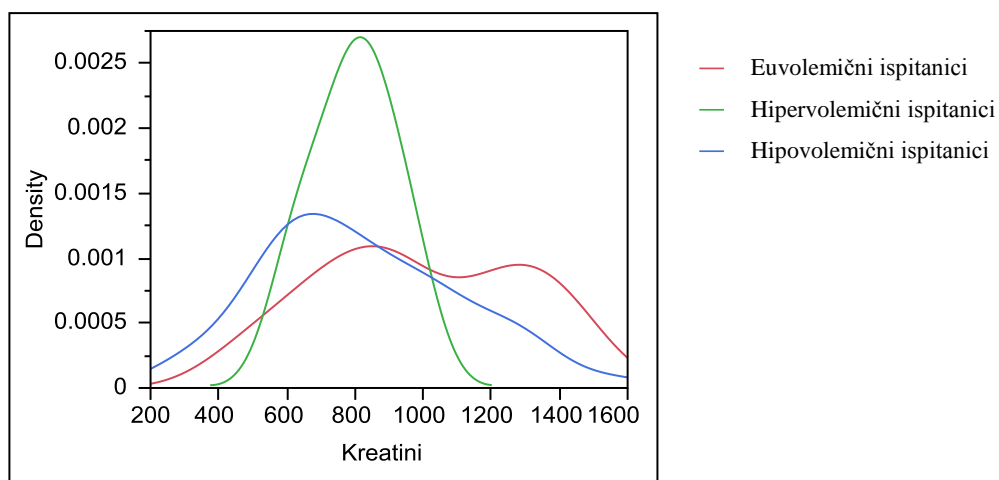
Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike u vrednostima uree između ispitivanih grupa ( $p=0,766$ ) (slika 164).

## Kreatinin



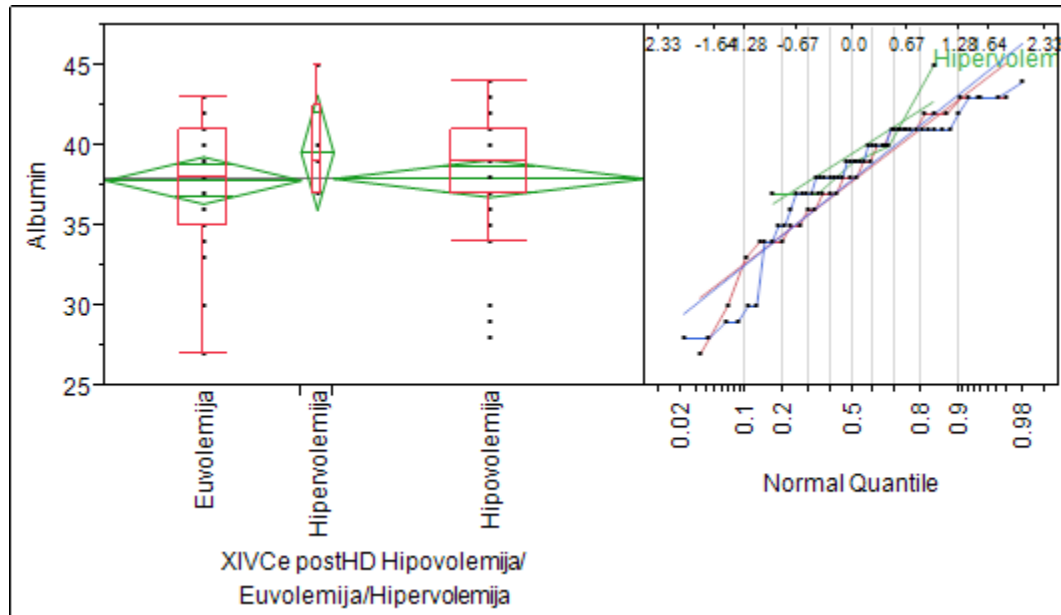
Slika 165. Razlike u vrednostima Cr među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom vrednosti Cr po ispitivanim grupama utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između ispitivanih grupa (slika 165). Cr bio je signifikantno viši u grupi euvolemije (991,56  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI 886,55 – 1096,60) nego kod ispitanika u grupi hipovolemije (819,02  $\mu\text{mol/l}$ , 95% CI 736,00 – 902,00) ( $p=0,0122$ ). Nije uvrđena signifikantna razlika između grupa eu- i hipervolemije ( $p=0,166$ ) i hipo- i hipervolemije ( $p=0,869$ ) (slika 166).



Slika 166. Grafik funkcije gustine vrednosti Cr u ispitivanim grupama

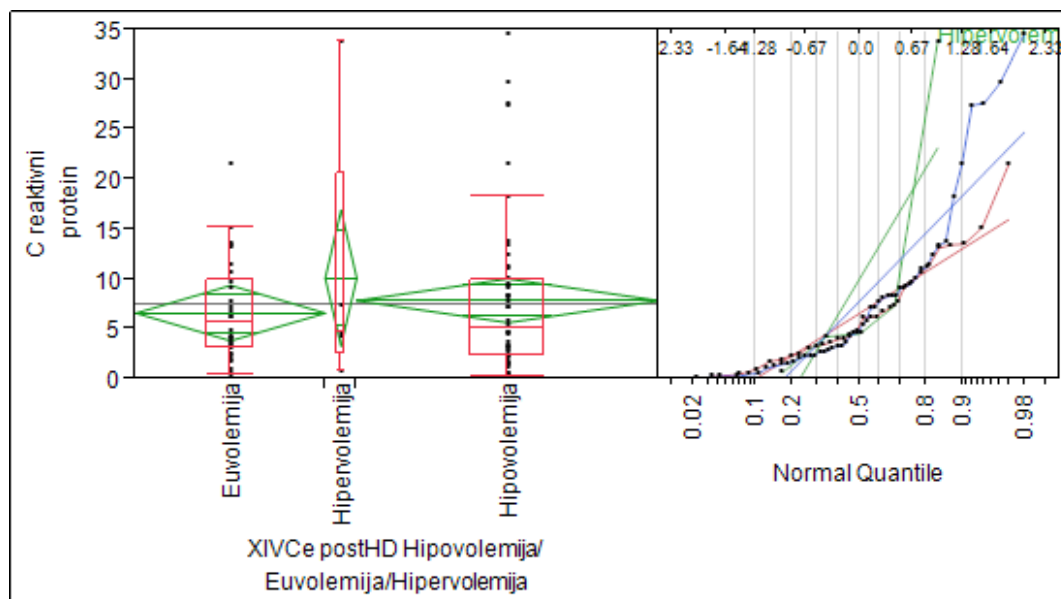
## Albumin



Slika 167. Razlike u vrednostima Alb među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike u vrednostima Alb između ispitivanih grupa ( $p=0,863$ ) (slika 167).

## C reaktivni protein

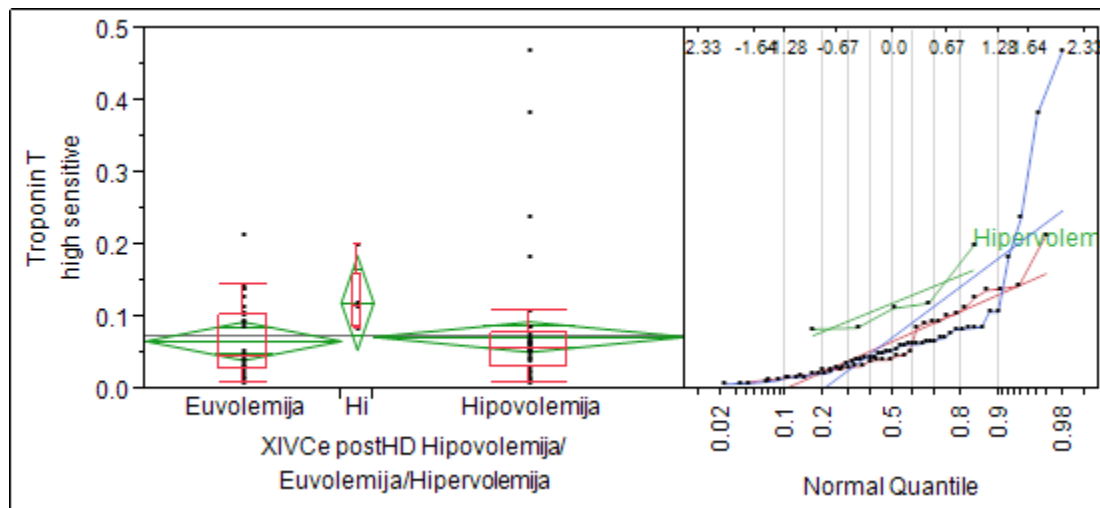


Slika 168. Razlike u vrednostima CRP-a među ispitivanim grupama



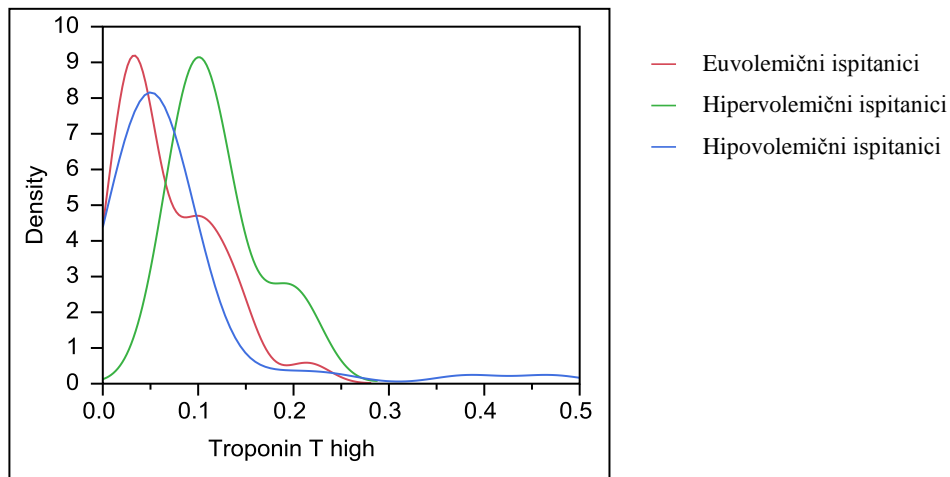
Univarijantnom analizom nisu utvrđene razlike u vrednostima CRP-a između ispitivanih grupa (0,982) (slika 168).

### Visoko senzitivni Troponin T



Slika 169. Razlike u vrednostima hsTropT među ispitivanim grupama

Univarijantnom analizom vrednosti hsTropT utvrđeno je postojanje signifikantne razlike između ispitivanih grupa (slika 169). Vrednosti hsTropT bile su signifikantno više u grupi hipervolemije (medijana 0,113 ng/ml, IQR 0,0748) nego kod ispitanika u grupi hipovolemije (medijana 0,055 ng/ml, IQR 0,0463) ( $p=0,006$ ). Nije utvrđena signifikantna razlika između grupa eu- i hipervolemije ( $p=0,063$ ) i eu- i hipovolemije ( $p=0,886$ ) (slika 170).



Slika 170. Grafik funkcije gustine vrednosti hsTropT po ispitivanim grupama

#### 4.19. Broj „B linija“ nad pojedinačnim plućnim poljima

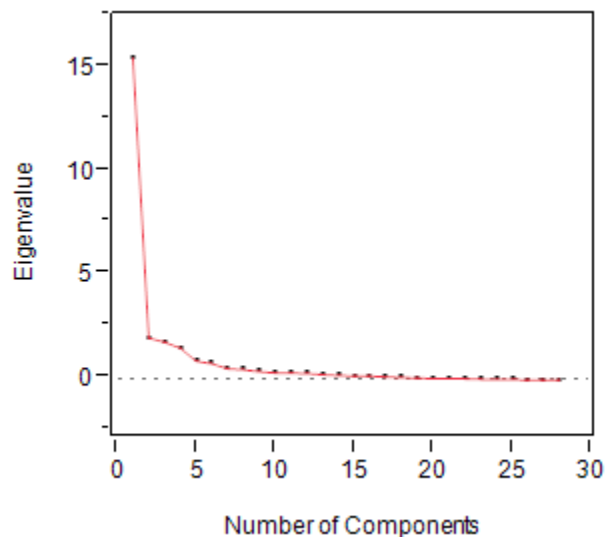
Srednja vrednost broja „B linija“ nad svakim plućnim poljem zabeležena je u tabelu pre HD (tabela 20) i nakon HD (tabela 21).

Tabela 20. Srednja vrednost broja „B linija“ nad određenim plućnim poljima pre HD								
Desni hemitoraks					Levi hemitoraks			
SA	PA	MK	PS	Interkostalni prostor	PS	MK	PA	SA
0,78	0,53	0,45	0,41	II	0,40	0,34	0,37	0,54
0,86	0,88	0,65	0,37	III	0,45	0,52	0,65	0,87
1,14	0,94	0,65	0,48	IV	0,31	0,53	0,69	1,08
1,35	1,04	0,58	0,35	V	/	/	/	/
Skratcenice: SA: srednjeaksilarno, PA: prednjeaksilarno, MK: medioklavikularno, PS: parasternalno								

Tabela 21. Srednja vrednost broja „B linija“ nad određenim plućnim poljima nakon HD								
Desni hemitoraks					Levi hemitoraks			
SA	PA	MK	PS	Interkostalni prostor	PS	MK	PA	SA
0,20	0,11	0,18	0,12	II	0,11	0,06	0,10	0,13
0,43	0,37	0,23	0,11	III	0,14	0,14	0,27	0,28
0,69	0,45	0,23	0,13	IV	0,10	0,20	0,30	0,48
0,76	0,41	0,22	0,13	V	/	/	/	/
Skratcenice: SA: srednjeaksilarno, PA: prednjeaksilarno, MK: medioklavikularno, PS: parasternalno								

U pokušaju da se redukuje broj plućnih polja primenjena je PCA. Korišćena je metoda ekstrakcije maksimalne verovatnoće na svih 28 plućnih polja. Prethodno je procenjena pogodnost podataka za PCA. Inspekcijom korelacione matrice utvrđeno je postojanje koeficijenata iznad 0,3. Kajzer-Majer-Olkin vrednost je iznosila 0,909 što je veće od najniže preporučene vrednosti od 0,6. Bartletov test sferičnosti je dostigao statističku signifikantost.

Upotrebom PCA izdvojile su se 4 komponente sa svojstvenim vrednostima većim od 1. Ove 4 svojstvene vrednosti odgovorne su za 55,59%, 7,42%, 6,69% i 5,68% varijabilnosti BLS-a, odnosno ukupno 75,38% varijabilnosti BLS-a pre HD. Inspekcijom Katelovog grafikona uočava se „lakat“ na dijagramu nakon 4 faktora (slika 171). U daljoj analizi korišćena je rotacija Verimax sa Kajzerovom normalizacijom. Postojeće varijable grupisane su u 4 grupe (tabela 22).



Slika 171. Katelov (Scree) grafikon

Tabela 22. Grupe plućnih polja pre HD koje su se izdvojile pri sprovođenju PCA.									
Desni hemithoraks					Levi hemithoraks				
SA	PA	MK	PS	Interkostalni prostor	PS	MK	PA	SA	
A4	A3	A2	A1	II	A5	A6	A7	A8	
B4	B3	B2	B1	III	B5	B6	B7	B8	
C4	C3	C2	C1	IV	C5	C6	C7	C8	
D4	D3	D2	D1	V	/	/	/	/	
Skraćenice: SA: srednjeaksilarno, PA: prednjeaksilarno, MK: medioklavikularno, PS: parasternalno									
Grupa 1 - <span style="color: blue;">■</span> Grupa 2 - <span style="color: yellow;">■</span> Grupa 3 - <span style="color: green;">■</span> Grupa 4 - <span style="color: orange;">■</span>									

U daljoj analizi, koristeći istu metodu ekstrakcije i pri istoj Kajzer-Majer-Olkin vrednosti i istoj signifikantosti Bartletovog testa sferičnosti, nakon izvršene Verimax rotacije identifikovano je 12 faktora koji su odgovorni za 84,51% varijabilnosti BLS-a. Dalje uvođenje dodatnih faktora nije dovelo do signifikantnog povećanja varijabilnosti BLS-a ( $\chi^2 = 0,0744$ ).

## 5. Diskusija

Ispitivanje sprovedeno na 83 ispitanika pokazalo je da UZ pluća može da se koristi za procenu stanja volemije kod pacijenata na HD, kao i da je moguće pojednostaviti metodu redukcijom broja ispitivanih plućnih polja.

UZ pluća je do sada ispitan u više studija koje su potvrdile njegovu efikasnost u dijagnostici pleuralnog izliva, pneumotoraksa, plućnog edema, pneumonije, atelektaze i kontuzije pluća, ARDS-a i intersticijalne bolesti pluća (158,159). Ista metoda se pokazala kao veoma korisna u urgentnim stanjima. Dokazano je da bolje diferencira popuštanje srca od drugih nekardijalnih uzroka dispneje u odnosu na klinički pregled, radiografiju pluća i koncentraciju natriuretskih peptida (160). U jedinicama intenzivne nege UZ pluća je pokazao zavidnu sposobnost detekcije EVLW u poređenju sa zlatnim standardom transpulmonalne termodilucione metode (161).

UZ pluća za procenu volumnog statusa je ispitan u više studija. Lihtenštajn i saradnici su ga prvi predložili kada su opisali upotrebu ultrazvučnog artefakta u vidu kometinog repa 1997. godine za detekciju alveolarno-intersticijalnog sindroma (162). Jambrik i saradnici su 2004. godine uveli ovu metodu u kardiologiju i pulmologiju, dokazavši postojanje korelacije između ultrazvuka pluća i radiograma grudnog koša u detekciji EVLW (163). Nobl i saradnici su pokazali da nakon HD dolazi do redukcije broja „B linija“ tek 2009. godine, od kada UZ pluća polako ulazi u upotrebu u nefrologiji (149).

Od 2009. do neposredno pred završetak ove doktorske disertacije objavljeni su rezultati više studija koje su se bavile procenom stanja volemije kod pacijenata na HD i na PD. Zajedničko za sve ove radove je da su kvantifikovali količinu EVLW putem UZ pluća. Iako su se nazivi ovog skora za kvantifikaciju EVLW razlikovali u ranijim studijama, većina kasnijih studija je usvojila zajedničku nomenklaturu, odnosno BLS kao naziv zbira „B linija“ detektovanih na grudnom košu (149). Bez obzira na naziv, princip u svim studijama je bio isti, kao i mesta merenja na grudnom košu, mada je pregled u nekim studijama proširen i na posteriornu stranu grudnog koša (164). U trenutku prijave ove teze ni jedna studija nije procenjivala mogućnost redukcije broja polja na grudnom košu na kojima se vrši merenje.

Upotreba UZ pluća u svrhu određivanja stanja volemije u jedinicama HD u našoj zemlji i dalje je retkost. S obzirom da je metoda veoma jednostavna, brza i jeftina, ne zahteva posebnu

aparaturu (osim UZ aparata), te da je obuka veoma jednostavna, opravdano je približavanje ove metode zaposlenima u jedinicama HD.

### 5.1. Karakteristike ispitanika

Prosečna starost ispitanika je bila 61,02 godine. Prosečna starost odgovara starosti bolesnika u jedinicama HD u našoj zemlji (165).

Većina pacijenata je imala povišenu TA pre i nakon HD (83,13% i 62,65%). Slične vrednosti TA prijavili su i drugi autori (152,166). TA kao lako dostupan hemodinamski parametar nije uvek pouzdan za postavljanje dijagnoze HTA kod ESRD. Na vrednosti TA utiče i stanje volemije bolesnika, pa se danas kao zlatni standard nameće 44-oročasovno ambulatorno merenje pritiska danima između dve dijalize, što iz tehničkih razloga nije bilo moguće u našem slučaju. Prevalenca HTA kod pacijenata na HD iznosi od 60 do 100% u SAD i do 70% u zemljama regiona, što je odgovaralo podacima iz našeg istraživanja (167,168).

Malamaci i sar. su imali uzorak od 75 bolesnika. Predijalizni pritisak je bio 138/71 mmHg, a postdijalizni TA 124/68 mmHg (152). **Vrednosti TA odgovaraju onim zabeleženim u našem istraživanju.** Siriopol i sar. navode da su u njihovom istraživanju predijalizne vrednosti TA bile 147,4/74,9 mmHg, dok je TA nakon HD bila 134,0/70,0 mmHg (72). **Vrednosti su značajno veće nego u našem istraživanju, uprkos činjenici da su svi bolesnici Siriopola i sar. imali bar neki stepen rezidualne diureze, što nije bio slučaj kod nas.** Autori navode da je pad sistolne TA i dijastolne TA registrovan nakon HD signifikantan. **Naše istraživanje je pokazalo signifikantan pad sTA, ali ne i dTA.**

Ejekciona frakcija je bila snižena u oko polovine bolesnika. Ovakva učestalost sistolne disfunkcije deluje značajno veće u odnosu na rezultate objavljenih istraživanja. Ranije studije Folijs i saradnika su pokazale da 31% bolesnika ima sistolnu disfunkciju definisanu kao frakciju skraćivanja (FS)  $\leq 25\%$  (169). Slične rezultate objavili su i Grejvs i sar., gde 36% bolesnika na HD ima sistolnu disfunkciju definisanu kao FS  $\leq 25\%$  (170). Joki i sar. i Malamaci i sar. su prijavili i niže stope sistolne disfunkcije. Joki i saradnici definisali su sistolnu disfunkciju kao EF  $\leq 50\%$ , i objavili da 29% bolesnika na HD ima disfunkciju leve komore (171,172). Malamaci i sar. smatrali su da vrednosti EF  $\leq 45\%$  ukazuju na postojanje sistolne disfunkcije i utvrdili su da postoji u 27%

njihovog uzorka (172). Zokali i sar. su pronašli sistolnu disfunkciju u još manjem procentu ispitanika, u svega 22% (173).

Najnoviji podaci USRDS ukazuju na to da je procenat sistolne disfunkcije u populaciji bolesnika sa ESRD oko 30,1%. Treba uzeti u obzir drugačije definicije sistolne disfunkcije (upotreba EF nasuprot FS) i različite granične vrednosti EF (45% i 50% nasuprot 55% korišćenim prilikom izrade ove teze). Prosečna EF našeg ispitanika je bila oko 54%. Joki i sar. navode prosečne vrednosti EF od 56%, a Malamazi i Zokali 59% odnosno 58% (171-173). Ove vrednosti nisu toliko različite od našeg uzorka, a ukoliko bismo primenili njihove definicije sistolne disfunkcije na naš uzorak ove razlike su još manje. 27,7% naših ispitanika ima EF manju od 50%, a samo 15,66% ima EF manju od 45%. Po ovim podacima sistolna funkcija ispitanika u našem istraživanju se ne razlikuje bitnije od one objavljene u literaturi (174).

LVMH je bila prisutna u oko 90% ispitanika. Ovakve vrednosti prijavljuju i drugi autori (175).

Dijastolna disfunkcija je bila prisutna u oko dve trećine bolesnika. Najzastupljenija je bila dijastolna disfunkcija prvog stepena. Podaci o dijastolnoj disfunkciji kod bolesnika na HD su prilično heterogeni. Neki autori prijavljuju da dijastolna disfunkcija postoji kod oko 40% (176), dok drugi autori prijavljuju da skoro svi bolesnici na HD imaju neki vid dijastolne disfunkcije (177). Ipak, većina autora prijavljuje rezultate koji odgovaraju našim. Tako Gagliardi i sar. u svom uzorku registruju dijastolnu disfunkciju kod 70,59% bolesnika (178), a slične rezultate su dobili i Sanchez i sar. (179). Donadio i sar. navode da je u njihovom uzorku dijastolna disfunkcija bila prisutna kod čak 86,67% bolesnika (stadijum I – 53,33%, stadijum II – 30%, stadijum III – 3,33%) (164). Iako je procenat bolesnika sa dijastolnom disfunkcijom u našem uzorku manji (67,46%), nešto veći procenat bolesnika je imao dijastolnu disfunkciju I stadijuma, dok je dijastolna disfunkcija III stadijuma bila zastupljenija nego u istraživanju Donadia i sar. (164).

Uvećana zapremina leve pretkomore bila je prisutna kod oko 63% ispitanika pre započinjanja HD. Dilatacija leve komore bila je prisutna u nešto više od četvrtine ispitanika. Ovakve rezultate podržavaju studije Barbeta i sar. kao i Cilonisa i sar. (180,181). Prosečne indeksirane vrednosti LAVs su iznosile 34,9 ml pre HD i 32,7 ml nakon HD, što odgovara našim indeksiranim vrednostima, dok su vrednosti LVEDV i LVESV bile nešto niže nego one kod naših

ispitanika, 53,8 ml pre HD i 23,6 ml nakon HD nasuprot našim 64,09 ml pre i 30,15 ml nakon HD.

Povišene vrednosti RVSP bile su prisutne kod oko 10% ispitanika. Tang i sar. u svojoj metaanalizi na oko 7112 bolesnika utvrdili su da plućna hipertenzija postoji kod 23% bolesnika sa CKD i ESRD, nešto veći procenat nego onaj koji je ovde utvrđen. Sve studije u metaanalizi koristile su ehokardiografski utvrđen RVSP, s tim što je većina studija uključena u ovu metaanalizu kao graničnu vrednost koristila RVSP vrednost od 35 mmHg (182). Ukoliko se ova granična vrednost primeni na naš uzorak 18% ispitanika ima  $RVPS \geq 35$ , što je donekle niže ali odgovara vrednostima Tanga i sar.

Kt/V je kod samo 42% ispitanika bio iznad preporučenih vrednosti od 1,2. Ovo bi se moglo objasniti nižim vrednostima protoka krvi tokom HD (240,97 ml/min).

**Na osnovu naših rezultata utvrđeno je da je nakon HD 53,01% ispitanika postigao svoju klinički određenu suhu težinu.** Baso i sar. su u svojoj studiji utvrdili da je rezidualna težina veća od 0,5 kg bila prisutna kod 15,63% bolesnika (151). **Sličan procenat je utvrđen i u našoj studiji, gde je rezidualna težina veća od 0 kg bila prisutna kod 34,94%, a veća od 0,5 kg kod 13,25%.** U uzorku Trecia i sar. po završetku HD 26,8% bolesnika je dovedeno do svoje suve težine, isti procenat je imao rezidualnu težinu manju od 0,5 kg, ostalih 46,3% je imalo rezidualnu težinu veću od 0,5 kg (153). **U našem uzorku veći procenat bolesnika je dijaliziran do svoje suve težine.**

Medijana vrednosti Hgb iznosila je 105 g/l, dok je IQR bio 95 – 113 g/l. Gilbertson i sar. su prema podacima Medicare osiguranja u SAD-u utvrdili na uzorku od 220000 bolesnika sa ESRD da su vrednosti Hgb u IQR od 102 do 115 g/l u 2012. godini (183). Naša populacija ni ovde ne odudara značajno.

**Nije bilo razlike u broju epizoda hipotenzije tokom HD između grupa različitog volumnog statusa određenog pomoću BLS-a.** Baso i sar. takođe nisu otkrili razlike među grupama u broju epizoda hipotenzije (151). U našem istraživanju je utvrđeno da veće vrednosti IVCDe ukazuju na manju verovatnoću pojave epizode hipotenzije tokom HD.



## 5.2. Markeri volemije pre i nakon hemodijalize

### 5.2.1. Ultrazvuk pluća pre i nakon hemodijalize

Izvodljivost UZ pluća je bila 100%, što potvrđuju i drugi autori (149,152,153,164).

**Naše vrednosti BLS-a pre HD** kretale su se u rasponu od 1 do 159, a srednja vrednost BLS-a pre HD iznosila je 18,85. Donadio i sar. u svojoj studiji navode da se BLS pre HD kretao od 0 do 147 (srednja vrednost 31) (164). Nešto niža srednja vrednost u našoj nego u studiji Donadia i sar. može se objasniti time što su autori te studije proširili pregled i na posteriorne delove grudnog koša, samim tim uslovivši i veći BLS. **U našoj studiji** 26,51% ispitanika je bilo euvolemično, 36,14% je imalo blagu hipervolemiju, 22,89% je imalo umerenu hipervolemiju, a 14,46% je imalo izraženu hipervolemiju. Donadio i sar. su svoje ispitanike podelili u 4 grupe na osnovu BLS-a. Do 10 „B linija“ se smatralo trivijalnim nalazom (164). Za potrebe poređenja možemo ovakav nalaz smatrati euvolemijom. BLS od 11 do 30 su smatrali znakom blage, od 31 do 60 znakom umerene a preko 60 znakom teške hipervolemije. Ovi brojevi su veći nego u ostalim studijama zbog većeg broja ispitanih plućnih polja (28 na anteriornim i lateralnim i dodatnih 29 na posteriornim delovima grudnog koša). Pre HD 18,18% njihovih ispitanika je bilo euvolemično, 42,42% je bilo blago hipervolemično, 27,27% umereno hipervolemično, a 12,12% je imalo hipervolemiju teškog stepena (164).

**Naše vrednosti BLS-a posle HD** kretale su se od 0 do 107. Srednja vrednost BLS-a nakon HD iznosila je 7,30. Nakon hemodijalize 78,31% ispitanika je bilo euvolemično, 9,64% ispitanika je imalo blagu hipervolemiju, 9,64% ispitanika je imalo umerenu i 2,41% ispitanika je i dalje imalo tešku hipervolemiju. Donadio i sar. navode da je nakon HD 45,45% njihovih ispitanika bilo euvolemično, 36,36% blago hipervolemično, a 18,18% je imalo umerenu hipervolemiju. Ni kod jednog ispitanika nisu registrovali tešku hipervolemiju nakon HD. Ukupna redukcija BLS-a je iznosila 51% (164). **Naša redukcija BLS-a** iznosila je 61,27%. Iako su pre HD vrednosti BLS-a bile slične u ove dve studije redukcija BLS-a bila je veća u našoj studiji, te je posledično veći procenat bolesnika bio euvolemičan u našoj studiji u odnosu na Donadiovu.

Baso i sar. navode da je kod 23,33% ispitanika registrovana euvolemija i blaga hipervolemija, kod 56,67% umerena hipervolemija, a kod 20% teška hipervolemija na osnovu vrednosti BLS-a pre HD. Nakon HD euvolemija i blaga hipervolemija je registrovana kod 50%

bolesnika, umerena kod 46,67% bolesnika, a teška samo kod 3,33% bolesnika. Autori su odlučili da grupe euvolemije i blage hipervolemije predstave zajedno (151). **Ove grupe u našem uzorku zauzimaju udeo od 62,65%, znatno više nego kod Basoa i sar. Sa druge strane, umerena i teška hipervolemija prisutna je u manjem procentu. Baso i sar. su koristili iste granične vrednosti BLS-a kao i mi u našem istraživanju.**

Malamaci i sar. navode da je u njihovom istraživanju srednja vrednost BLS-a pre HD bila 33 a medijana 18. **Medijana BLS-a u našem istraživanju je iznosila 11.** Ovi autori su registrovali euvolemiju i blagu hipervolemiju kod 37,33%, umerenu hipervolemiju kod 34,67% ispitanika, a tešku hipervolemiju kod 28% ispitanika pre HD (152). **U našem istraživanju ove vrednosti su signifikanto manje.**

Siriopol i sar. navode da je odsutna do blaga plućna kongestija ( $BLS \leq 15$ ) bila prisutna kod 67,7% bolesnika, umerena kongestija (BLS od 16 do 30) bila prisutna kod 19,8%, a teška kod 12,5% bolesnika pre HD. **Uprkos korišćenju različitih graničnih vrednosti BLS-a procentualna zastupljenost grupa volemije odgovara našim rezultatima.** Nakon HD kod 90,6% bolesnika registrovano je odsustvo plućne kongestije ili blaga plućna kongestija, kod 4,2% umerena a kod 5,2% teška plućna kongestija. **Slične vrednosti su registrovane i u našoj studiji.** Isti autori navode da je medijana BLS-a bila 11 pre HD i 4,5 nakon HD u njihovom uzorku (72). **Iste odnosno slične vrednosti su dobijene i u našem istraživanju (11 i 4).**

Vituri i saradnici su na uzorku od 71 bolesnika utvrdili da nakon HD dolazi do signifikantne redukcije BLS (sa 3,13 na 1,41) (184). **BLS je imao izrazito niske vrednosti u odnosu na sve druge diskutovane studije, i u odnosu na naše istraživanje. Kako su skoro svi bolesnici u studiji bili New York Heart Assosiacion (NYHA) klasa I, ovo bi moglo biti objašnjenje za ovako nizak BLS. Kako BLS odražava i pritisak punjenja leve komore ovakav zaključak bi imao smisla, mada su vrednosti daleko ispod srednjih vrednosti čak i za zdravu populaciju.**

Zocali i sar. su sproveli multicentričnu studiju na 392 bolesnika u 11 dijaliznih centara. Prosečna starost bolesnika bila je 65 godina, 63% su bili muškarci. Autori ove studije su granične vrednosti BLS-a odredili na sledeći način:  $BLS < 5$  označavao je euvolemiju, BLS od 5 do 15 blagu hipervolemiju, BLS od 15 do 60 umerenu do tešku hipervolemiju i  $BLS > 60$  veoma tešku hipervolemiju. Euvolemija je bila prisutna kod 10,46% blaga hipervolemija kod 30,61%, umerena

do teška hipervolemija kod 44,64%, a veoma teška kod 14,29% (140). **U našoj studiji je nešto veći procenat blage, i dosta manji procenat umerene i teške hipervolemije.**

### **5.2.2. Ultrazvuk donje šuplje vene pre i nakon hemodijalize**

**Naši rezultati su pokazali da je** prema indeksiranim vrednostima donje šuplje vene u ekspirijumu 28,92% ispitanika bilo hipervolemično, 57,83% euvolemično a 28,92% hipovolemično pre HD. Nakon HD 57,83% bolesnika bilo je hipovolemično, 36,14% ispitanika euvolemično a 6,02% ispitanika hipervolemično.

Baso i sar. na osnovu dimenzija IVC nisu ni jedog bolesnika označili kao hipervolemičnog. **U ovom istraživanju korišćene su iste granične vrednosti IVCD<sub>e</sub>, ali je naše ispitivanje pokazalo da je čak 28,92% ispitanika bilo hipervolemično pre HD i 6,02% nakon HD.** Isti autori su na osnovu IVCD<sub>e</sub> klasifikovali preko 60% bolesnika kao hipovolemične pre HD, dok je nakon HD više od 90% bolesnika bilo hipovolemično (151). **Naš uzorak nije pokazao tako ekstremne vrednosti, ali je na osnovu IVCD<sub>e</sub> 13% pre i 58% nakon HD bilo hipovolemično.**

Treci i sar. su registrovali signifikantnu redukciju IVCD<sub>e</sub> i IVCD<sub>i</sub> nakon HD, iako nisu registrovali promene u CCI (153). **U našem uzorku IVCD<sub>e</sub> i IVCD<sub>i</sub> su takođe pokazali signifikantnu redukciju, dok je CCI signifikantno porastao.**

### **5.2.3. Vrednosti BNP-a pre i nakon hemodijalize**

**U našem istraživanju BNP pre HD** je bio povišen kod 56,63% ispitanika. Donadio i sar. su utvrdili da su vrednosti NP značajno povišeni kod skoro svih bolesnika. Predijalizne vrednosti BNP-a su bile više kod bolesnika dijaliziranih pomoću niskoprotočnih membrana. Dijaliza sa visokoprotočnim membrana je redukovala vrednosti BNP-a za oko 40%, dok dijaliza pomoću niskoprotočnih nije redukovala nivoe BNP-a (164). **U našem istraživanju** ovo nije bio slučaj. HD sa upotrebom i nisko i visokoprotočnih membrana pokazala je sličan klirens BNP-a. Ovo je verovatno zbog kasnijeg uzorkovanja BNP-a u našem istraživanju, gde je ostavljeno dovoljno vremena da se uspostavi ekvilibrijum između različitih kompartmana tečnosti u organizmu, te hemokoncentracija nije više igrala značajnu ulogu, već samo redukcija volumena i manje opterećenje zidova leve komore, sa sledstveno manjim nivoima BNP-a.

Baso i sar. su registrovali povišene vrednosti BNP-a pre HD kod polovine bolesnika, dok su nakon HD nešto manje od 40% ispitanika imali povišene vrednosti BNP-a (151). **Do sličnih rezultata smo došli i mi u našem istraživanju.**

Donadio i sar. su utvrdili da postoji signifikantna korelacija između vrednosti NP pre HD i EF ( $r=0,55$ ), E/e' ( $r=0,57$ ). Utvrđena je i korelacija između BNP-a i BLS-a nakon HD ( $r=0,57$ ) ali ne i BLS pre HD (164). **U našem istraživanju BNP pre i nakon HD je pokazao signifikantnu negativnu korelaciju sa EF, ali ne i sa E/e'.**

U studiji Donadia i sar. EF se kretala između 33% i 73% (srednja vrednost 60%). EF > 55% je imalo 93,33% bolesnika. Dijastolna funkcija je bila uredna kod 13,33% bolesnika, a dijastolna disfunkcija je bila prisutna kod 86,67% bolesnika (stadijum I – 53,33%, stadijum II – 30%, stadijum III – 3,33%). Autori su utvrdili da BLS nakon HD signifikantno korelira sa E/e' ( $r=0,34$ ) i EF ( $r=0,59$ ), dok broj „B linija“ sa istim parametrima nije pokazao korelaciju pre HD (164). **U našoj studiji utvrđena je negativna korelacija između BLS-a pre HD i EF, dok korelaciju sa E/e' nismo utvrdili.**

Vrednosti BNP-a su bile povišene kod oko 57% ispitanika pre HD i kod 35% ispitanika nakon HD. Mnoge studije bavile su se vrednostima BNP-a kod populacije bolesnika na HD. Prosečne vrednosti BNP-a pre HD kretale su se u širokom rasponu. Tapoljai i sar. u svojoj studiji u kojoj su ispitivali BNP za procenu volumnog statusa navode srednju vrednost BNP-a od 2694 pg/ml (185). Val i saradnici su u svojoj studiji gde su proučavali eliminaciju BNP-a i NT-proBNP-a hemodijalizom utvrdili srednju predijaliznu vrednost BNP-a od 738 pg/ml i postdijaliznu vrednost od 555 pg/ml (186). Slične rezultate prijavili su i DeFilipi i sar. koji su u studiji ispitivali adekvatnost BNP i NT-proBNP za dijagnostiku dekompenzovane srčane insuficijencije kod bolesnika sa CKD. Pri ispitivanju 831 bolesnika sa dispneom, ovi autori su utvrdili da su 393 bolesnika imala CKD. Kod ove grupe ispitanika sa CKD srednje vrednosti BNP-a su bile 534 pg/ml (187). Kako BNP, a i drugi natriuretski peptidi nisu isključivo markeri volumnog statusa, već i CHF, čija je prevalenca kod bolesnika na HD visoka, teško je razlučiti kada je uzrok povišenih natriuretskih peptida volumno opterećenje a kada srčano popuštanje. Upravo su De Filipi i sar. pokazali da vrednosti BNP-a i NTpro BNP-a zavise od prisustva i težine strukturnog oboljenja srca kao i od faktora kao što je tip dijalizne membrane koji se koristi za HD. U ovoj studiji izvedenoj na 109 pacijenata na HD, NT-proBNP je pokazao povezanost sa masom leve

komore, EF i Kt/V, ali ne i sa količinom procenjenog opterećenja volumenom. U istoj studiji navedeno je da BNP slabo korelira sa indirektnim merama volumena kao što su težina ali i sa procenjenim volumenom plazme (187).

Postavlja se pitanje da li je onda pad vrednosti BNP-a nakon HD posledica redukcije volumena, ili odstranjenja BNP-a samom HD. Podatak da je koncentracija BNP-a i NT-proBNP-a veća u renalnim arterijama nego u renalnim venama ukazuje da se oba NP izlučuju preko bubrega kod zdravih ljudi, kao i kod pacijenata sa hipertenzijom ili cirozom, ali sa očuvanom bubrežnom funkcijom. Stope ekskrecije su bile uporedive kod oba NP, bez uticaja indeksa telesne mase (BMI). Male koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a su takođe otkrivene u urinu osoba sa CKD i CHF. Kod pacijenata sa CKD, u ovoj studiji definisanoj kao  $GFR < 85 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  vrednosti oba NP su bile dvostruko veće kod onih sa očuvanom ili umereno sniženom funkcijom leve komore ( $EF > 35\%$ ), dok su kod onih sa teškom srčanom insuficijencijom bile višestruko povišene. Kod ove grupe pacijenata sa teškom CHF i sa CKD vrednosti BNP-a su bile 4,8 puta veće, a NT-proBNP čak 6,4 puta u odnosu na one bez CKD. Za oba markera je pokazano da rast prati pad GFR. Time se pokazalo da visina ovih markera u krvi zavisi od bubrežne funkcije, naročito kod pacijenata sa GFR manjim od  $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . Oba markera su signifikantno povišena kod pacijenata na HD. Objavljeno je da hemodijaliza smanjuje nivo BNP-a za oko 20% kod pacijenata u ESRD. S druge strane, pokazalo se da klirens NT-proBNP zavisi od tipa membrane koji se koristi za hemodijalizu. Kod upotrebe membrana visoke propustljivosti došlo je do smanjenja nivoa NT-proBNP-a sličnog onom kod BNP-a, dok je kod upotrebe membrana niske propustljivosti došlo do povećanja nivoa NT-proBNP-a. Ovo se može objasniti time da NT-proBNP-a ima suviše visoku molekulsku težinu (8,5 kDa nasuprot 3,5 kDa za BNP) da bude profiltriran kroz membranu niske propustljivosti, te se akumulira u krvi. Sumarno, BNP i NT-proBNP su markeri kardijalne disfunkcije i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, samo su granične vrednosti mnogo više nego kod pacijenata sa normalnom bubrežnom funkcijom (188).

Prevalenca hronične srčane insuficijencije je značano povišena kod pacijenata na dijalizi i povezana je sa hipertrofijom leve komore, koja može biti sekundarna, zbog opterećenja volumenom i zbog hipertenzije. Radovi o efektima hemodijalize na koncentracije BNP-a i NT-proBNP-a pokazali su signifikantne promene u njihovoj koncentraciji nakon HD, kako je već navedeno. Razlike u ponašanju BNP-a i NT-proBNP-a objašnjene su razlikama u njihovim

molekulskim težinama i razlikama u njihovim poluživotima (20 minuta nasuprot 60 do 120 minuta). Smanjenje koncentracije BNP-a u plazmi nakon HD može se pripisati smanjenoj sekreciji BNP-a zbog redukcije volumena plazme, eliminaciji dijalizom ili kombinacijom oba faktora, što je verovatnije (186-188).

S obzirom da membrane visoke propustljivosti imaju veće pore, klirens molekula srednje molekulske težine je veći nego kod niskopropusnih membrana. Jasno je da su BNP i NT-proBNP povišeni kod pacijenata na hemodijalizi, sa mnogo većim koncentracijama NT-proBNP-a u odnosu na BNP. Studija koju su izveli Val i saradnici pokazala je da kod dijaliznih pacijenata postoji odnos NT-proBNP:BNP od 28:1, dok bi se posle dijalize ovaj odnos povećano na čak 36:1 (186). Mora se naglasiti da su u ovoj studiji koristili filtere niske propustljivosti. Ovaj odnos kod pacijenata sa srčanom insuficijencijom bez CKD je 8,53:1. Eliminacija NT-proBNP-a dijalizom ipak je prisutna, jer se NT-proBNP registruje u dijaliznoj tečnosti (186).

Veza između nivoa serumskog kreatinina i NP-a je utvrđena u studiji koju su izveli Sajks i saradnici. Otkrivena je veza između visine kreatinina i visine NT-proBNP-a, dok ova veza nije utvrđena i za BNP (189). **Ni u našoj studiji** ova veza nije utvrđena.

NP se koriste kao markeri volumenskog statusa i kardiovaskularnog rizika kod pacijenata sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom. U velikoj kohortnoj studiji koji su sprovedi Zokali i sar. na dijaliznim pacijenatima pokazano je da su ANP i BNP nezavisno povezani sa masom i funkcijom leve komore i da su prediktori ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta (172). U ovoj studiji ANP i BNP su bili umereno povišeni u odsustvu kardiomiopatije, i značajno povišeni u prisustvu patoloških vrednosti mase i EF leve komore. Ova studija je takođe pokazala da je BNP bolji prediktor promena srčane mase kod pacijenta na dijalizi nego ANP. Matajoši i sar. su potvrdili da je BNP dobar prediktor srčane funkcije i kod pacijenata na dijalizi. Ipak, BNP nije predviđao padove krvnog pritiska u toku dijalize. U ovoj studiji postdijalizni nivoi NT-proBNP-a su bili niži od predijaliznih. I pre i podstdijalizni nivoi bili su prediktori mortaliteta pacijenata na HD. Kaplan-Majer analiza je pokazala da pacijenti koji imaju veći nivo NT-proBNP-a imaju 40% veći mortalitet. Serijsko praćenje NP kod dijaliznih bolesnika bi moglo da otkrije prikrivenu srčanu bolest (172).

Dautin i sar. su našli da su predijalizne i postdijalizne koncentracije NT-proBNP-a jednake ukoliko se koriste dijalizne membrane sa Kuf manjim ili jednakim sa 12 (190). Madsen i sar. su

našli značajno povišene nivoe NT-proBNP-a pre i nakon hemodijalize sa membranama visokog protoka, kao i pad nivoa od oko 38% nakon HD. U ovoj studiji nije bilo korelacije između UF i pada nivoa NT-proBNP-a. Ipak razlika u nivoima NT-proBNP-a u kanisterima pre i nakon HD je bila samo 7%, što ukazuje da se tokom HD redukuje sekrecija NT-proBNP-a verovatno kao rezultat naglog smanjenja intravaskularnog volumena (191).

Sejfl i sar. su u svojoj studiji pronašli pad BNP-a za oko 66%, kao i da stopa redukcije BNP-a korelira sa količinom uklonjene tečnosti, smanjenjem telesne težine i Kt/V (192). **U našoj studiji** nismo utvrdili korelaciju između redukcije BNP-a i drugih parametara. Zanimljivo je da kod pacijenata u istraživanju Sejflija i sar. došlo do pada predijaliznog BNP-a za oko 42% nakon što su počeli da se dijaliziraju 6 puta nedeljno po 2 h, umesto dotadašnjih 3 puta nedeljno po 4 h, što su autori interpretirali kao smanjenje kardijalnog distresa, uzrokovanim dugim dijalizama sa visokim stopama UF (193).

Van de Pol i sar. su poredili BNP, NT-proBNP i promene krvnog volumena u toku regularne dijalize i u toku ultrafiltracionog pulsa. Smanjenje volumena krvi je zavisilo od stope uklanjanja tečnosti iz vaskularnog korita, i stepena ponovnog punjenja vaskularnog korita iz intersticijalnih tkiva. U ovoj studiji indeksirani dijametar vene kave, totalna telesna voda i BNP su se signifikantno smanjili tokom hemodijalize, dok NT-proBNP nije (194). Za razliku od BNP-a, NT-proBNP nije mogao da detektuje akutne promene stanja volemije. Iako nivoi BNP-a padaju tokom svake hemodijalize, ova redukcija ne korelira uvek sa promenama u kliničkim parametrima povezanim sa volumenskim statusom, kao što su UF ili krvni pritisak. Šin i sar. su primetili konstantno i signifikantno smanjenje i pre- i postdijaliznih nivoa BNP-a u toku nedelje, čak i u odsustvu promena volumena plazme tokom dijalize, što najverovatnije ukazuje da je potrebno neko vreme da bi leva komora detektovala novouspostavljeno trajno stanje i redukovala sekreciju BNP-a (195).

Ivašima i sar. su pokazali da kreiranje arteriovenske fistule ima signifikantne efekte na kardijalnu funkciju. Povećanje minutnog volumena bilo je asocirano sa povećanjem ANP-a ali ne i BNP-a. Povećanje odnosa E/A je koreliralo sa povećanjem vrednosti BNP-a, ali ne i ANP-a, što opet ukazuje da je se BNP oslobađa u stanjima disfunkcije leve komore (196). **Ova korelacija BNP-a i E/A nije utvrđena u našem istraživanju.**

Li i sar. su otkrili da dijametar donje šuplje vene značajno korelira sa postdijaliznim nivoima BNP-a. Predijalizni nivo BNP korelira signifikatno sa postdijaliznim nivoima BNP-a, postdijaliznim dijastolnim pritiskom, pulsni pritiskom i odnosom ekstracelularna tečnost/ukupna telesna tečnost (197). **U našem istraživanju utvrđena je korelacija pre- i postdijaliznih nivoa BNP-a, ali ne i korelacija sa TA.** Pitanje da li korekcija stanja volemije prema vrednostima BNP-a i/ili NT-proBNP-a poboljšava klinički ishod pacijenata sa CKD i ESRD i dalje ostaje bez odgovora. Terapija metoprololom nije dovela samo do pada cirkulišućeg ANP-a i BNP-a kod pacijenata na HD već i do poboljšanja funkcije leve komore. Značajno smanjenje natriuretskih peptida se takođe može očekivati u terapiji sa ACE inhibitorima i/ili ARB. Poboljšana kontrola krvnog pritiska i volumena trebalo bi da dovede do poboljšane funkcije leve komore i nižih nivoa BNP-a i NT-proBNP-a (198).

### **5.3. Ultrazvuk pluća kao marker volumnog statusa i povezanost sa ostalim metodama procene volumnog statusa bolesnika**

Povišene vrednosti BLS-a imalo je 73,49% ispitanika. Studije su pokazale da UZ pluća kod većine bolesnika sa CKD uzazuje na postojanje kongestije pluća. Malamaci i sar. su pokazali da je 63% ispitanih bolesnika imalo umerenu do tešku kongestiju pluća (BLS veći i jednak sa 14) (152). Još bitnije je da su pokazali da je više od polovine ovih pacijenata bilo bez ikakvih simptoma. Zokali i sar. ovu asimptomatsku kongestiju pluća kod bolesnika sa ESRD nazivaju „skrivenom pretnjom“ (199). Panucio i sar. su prisustvo iste „skrivenne hipervolemije“ dokazali kod bolesnika na PD, gde je samo 27% bolesnika sa teškom kongestijom pluća imao pedalne edeme, a 57% bolesnika sa teškom kongestijom pluća je bilo bez dispnee, odnosno NYHA klasa I (200). Donadio i sar, Treci i sar, Baso i sar., Siriopol i sar. i Zokali i sar. su imali slične rezultate kod bolesnika na HD (72,140,151,153,164). Marino i sar. su pokazali da je subklinička plućna kongestija prisutna kod većine pacijenata sa nefrotskim sindromom (201).

#### **5.3.1. Ultrazvuk pluća i promena telesne težine ispitanika**

**Nije utvrđena povezanost između BLS-a pre i nakon HD sa jedne i telesne težine pre i nakon HD, suve težine, redukcije telesne težine, rezidualne telesne težine, donosa i ultrafiltracije sa druge strane u našem istraživanju.** Nobl i sar. su prvi utvrdili da postoji povezanost između volumena UF i redukcije broja „B linija“, ustanovivši da se za svakih 500 ml uklonjene tečnosti BLS smanjuje za 2,7 (149). Ovaj podatak je potvrdila studija Trecija i sar, koji



su utvrdili da postoji korelacija između BLS-a i akumulirane i rezidualne težine, kao i promene težine (153). Vituri i sar. su takođe utvrdili da postoji korelacija između rezidualne težine i BLS-a, s tim što je rezidualna težina utvrđena pomoću bioimpedantne spektroskopije (184). S druge strane, Vajcel i sar. nisu dokazali povezanost između broja „B linija“ i telesne težine niti BMI (202). Siriopol i sar. takođe nisu utvrdili povezanost redukcije broja „B linija“ sa promenom telesne težine, niti sa bilo kojim od parametara volumena određenim pomoću BIA (72).

### 5.3.2. Ultrazvuk pluća i ehokardiografski parametri

Nalaz UZ pluća je pokazao značajnu povezanost sa EHO parametrima. Malamaci i sar. su prvi pokazali da postoji povezanost BLS-a i anatomskih i funkcionalnih EHO parametara kod bolesnika sa CKD. Univarijantnom analizom pokazali su da postoji signifikantna povezanost između predijaliznog BLS-a sa jedne i EF, LAVs, indeksa mase leve komore (LVMI) i odnosa  $E/e'$  sa druge strane (152).

Isti autori su pokazali da postoji korelacija između BLS-a pre HD i redukcije BLS nakon HD. LVEDV je pokazala redukciju sa 116 ml na 103 ml nakon HD, kao i LAVs sa 14,1 ml/m<sup>2</sup> na 12,6 ml/m<sup>2</sup> (152). **Naši rezultati** su takođe pokazali redukciju indeksiranog LAVs nakon HD, iako su vrednosti bile znatno više i pre i nakon HD (32,7 i 28,31 ml/m<sup>2</sup>). LVEDV nije meren nakon HD za potrebe ovog istraživanja, ali je registrovan pad LVIDd i LVIDs nakon HD. Studija Malamacija i sar. je takođe pokazala signifikantnu korelaciju redukcije BLS-a sa predijaliznim vrednostima EF,  $E/e'$ , LAVs, LVEDV, LVMI, NYHA klasom, LVIDd i RVSP. Naši rezultati su pokazali slične korelacije anatomskih i funkcionalnih EHO parametara sa BLS-om pre i nakon HD, iako nismo dokazali signifikantnu povezanost RVSP-a i  $E/e'$  sa BLS-om ni pre ni nakon HD (152).

S druge strane, Siriopol i sar. nisu utvrdili korelaciju redukcije BLS-a ni sa jednim od EHO parametara (LA, LVIDd, LVIDs, EF, IVS, LVPW). Donadio i sar. su pokazali da BLS nakon HD korelira sa  $E/e'$ , EF i RVSP, dok BLS pre HD nije korelirao sa istim parametrima. Ostali EHO parametri, kao ni dijametri IVC nisu pokazali signifikantnu korelaciju sa BLS-om ni pre ni nakon HD (72). **Naši rezultati nisu ukazali na postojanje korelacije  $E/e'$  ni RVSP sa BLS-om ni pre ni nakon HD, dok je EF korelirala sa BLS-om samo pre HD.** Ni Siriopol ni Vajcel nisu uspeli da dokažu povezanost između redukcije BLS-a i EHO parametara. Ovakve razlike mogle bi da ukažu da je izbor populacije za studiju veoma važan, i da je UZ pluća možda bitniji za dobijanje informacija o kardiovaskularno ugroženim bolesnicima (88). Rezultate slične našim objavili su

Panuccio i sar, ali kod bolesnika na PD, gde su dokazali signifikantnu korelaciju između BLS-a i EF i LAVs-a (200).

### **5.3.3. Ultrazvuk pluća i natriuretski peptidi**

Pozitivna korelacija između BLS-a i vrednosti NP kod bolesnika bez CKD je pokazana u nekoliko radova. Bolesnici sa akutnom dekompenzovanom CHF i akutnim kardiogenim plućnim edemom imaju povećan BLS, i on pokazuje pozitivnu korelaciju sa serumskim vrednostima NP-a. Volipčeli i sar. pokazali su na uzorku od 81 bolesnika sa dekomenzovanom CHF da BNP pozitivno korelira sa radiografijom grudnog koša i vrednostima BNP-a (147). Gargani i saradnici su dokazali istu povezanost, ali su umesto BNP-a koristili NT-proBNP (145). Miglioranca i sar. su pokazali da ista korelacija važi i kod bolesnika sa CHF, te da se UZ pluća može koristiti ambulantno za procenu plućne kongestije i dekompenzacije bolesnika, umesto ili u kombinaciji sa NP (203). Kako je već navedeno, vrednosti NP zavise od dijalizne membrane koja se koristi te je upotreba NP u proceni volumnog statusa i dalje tema rasprave. Agarwal je u studiji na 150 hipertenzivnih bolesnika na HD pokazao da ne postoji povezanost vrednosti BNP-a sa redukcijom suve težine, niti da postoji veza između redukcije BNP-a nakon korekcije suve težine i početnih vrednosti BNP-a. Takođe, nakon redukcije sistolne TA posle smanjenja suve težine nije nužno dolazilo do redukcije BNP-a. Mora se napomenuti da je uzorak Agarvala imao veoma niske početne vrednosti BNP-a (medijana 93, IQR 31 – 257) i da je broj bolesnika sa kardiovaskularnim morbiditetima bio manji od prosečnog (167). Ipak veći broj objavljenih radova pokazuje da postoji direktna povezanost između NP i hipervolemije kod bolesnika na HD (185).

Nongnuč i sar. su pokazali da vrednosti NT-proBNP pokazuju pozitivnu korelaciju sa parametrima volumnog statusa određenih pomoću BIA (204). Sivalingam i sar. su pokazali slične rezultate, samo sa BNP-om (205). Siriopol i sar. su koristeći BIA i vrednosti NT-proBNP-a pokazali da pacijenti koji su procenjeni kao hipervolumni pomoću i BIA i NT-proBNP-a imaju veći mortalitet nego kada imaju hipervolemiju samo na osnovu jednog parametra, ili su euvolumni (206).

Povezanost BLS-a i vrednosti BNP-a je ispitivana u 3 istraživanja, 2 na bolesnicima na HD i jednom na PD. Ni ovde rezultati nisu jednoglasni. Baso i sar. nisu pokazali signifikantnu korelaciju između BLS-a i BNP-a ni pre ni nakon HD (151). Donadio i sar. su, s druge strane, utvrdili pozitivnu korelaciju između BLS-a i BNP ali samo pre HD (164). Paudel i sar. su utvrdili

pozitivnu korelaciju između NT-proBNP-a kod bolesnika na PD (207). **Naši rezultati** delimično odgovaraju rezultatima studije Donadia (164). **Kod naših ispitanika dokazali smo signifikantnu pozitivnu srednje jaku korelaciju između BNP-a pre i nakon HD sa BLS-om i pre i nakon HD.**

#### **5.3.4. Ultrazvuk pluća i dijametri donje šuplje vene**

**Rezultati našeg ispitivanja** pokazuju da postoji pozitivna korelacija između BLS-a pre HD i IVCDe pre HD, IVCi pre i nakon HD, kao i BLS nakon HD sa jedne i IVCDe pre i nakon HD i IVCi pre i nakon HD sa druge strane. Tri studije su se bavile korelacijom BLS-a i dijametara IVC. Baso i sar. su utvrdili da postoji pozitivna korelacija između IVCDi pre i nakon HD i IVCDe pre i nakon HD, kao i sa CCI ali samo pre HD (151). Vituri i sar. su utvrdili da postoji pozitivna korelacija između promene BLS-a tokom HD i promena u IVCDi i IVCDe ali ne i promene CCI (184). Treci i sar nisu utvrdili postojanje ovih veza u svom istraživanju (153). **Naše istraživanje je pokazalo da BLS ni pre HD ni nakon HD ne korelira sa CCI.**

#### **5.4. Karakteristike grupa ispitanika različitog volumnog statusa**

**U našem istraživanju pokazano je da su bolesnici sa hipervolemijom umerenog i teškog stepena (BLS od 14 do 30) imali značajno niže vrednosti Hgb u odnosu na euvolumne i blago hipevolumne ispitanike. Iste grupe su imale značajno više nivoe hsTropT.**

Malamaci i sar. navode da su bolesnici u grupi sa najtežom hipervolemijom bili stariji, sa manjom Kt/V i sa NYHA klasama III i IV. **Mi nismo utvrdili razlike u Kt/V, dok NYHA klase nismo ispitivali.** Prema Malamaciju i sar. pacijenti u grupi sa teškom hipervolemijom su imali veće vrednosti LVMI, LAVs, LVEDV od onih u ostalim kategorijama. Šta više, pacijenti u istoj kategoriji su imali niže vrednosti EF. Rizik nastanka plućne kongestije je naročito visok kod bolesnika na HD koji istovremeno boluju i od CHF. Obe bolesti doprinose nastanku plućne kongestije akumulacijom viška volumena (152,208). **U našem istraživanju bolesnici sa umerenom i teškom hipervolemijom su imali značajno veće vrednosti LVIDs u odnosu na grupu sa blagom hipervolemijom i euvolemijom, ali nije bilo razlika u ostalim EHO parametrima.**

Malamaci i sar. navode da značajan procenat bolesnika sa ESRD (30%) i bolesnika na hroničnom programu HD (48%) ima disfunkciju leve komore. Zato je veoma bitno optimizovati

volumni status adekvatnom ultrafiltracijom, naročito kod bolesnika sa asimptomatskom plućnom kongestijom čime se prevenira akutna dekompenzacija CHF (152)

Nobl i sar. su utvrdili da postoji razlika između BLS-a kod bolesnika sa EF manjom od 50% i onih sa EF većom od 50% (45 nasuprot 18) (149). **Mi nismo utvrdili postojanje razlike između EF u grupama različitog stanja volemije određenog pomoću BLS-a.**

Siriopol i sar. nisu pronašli razlike između grupa različitog stanja volemije određenih pomoću BLS-u u polu, sTA i dTA, kao ni u laboratorijskim parametrima (Hgb, Ca, P, Alb, Hol, CRP). Ono što su pronašli jeste signifikantna razlika između ovih grupa u NYHA klasama (72). **Naša grupa umerene hipervolemije je pokazala signifikantno niže vrednosti Hgb.** Nakon HD kod 90,6% bolesnika registrovano je odsustvo plućne kongestije ili blaga plućna kongestija, kod 4,2% umerena, a kod 5,2% teška plućna kongestija, navode Siriopol i sar. **Slične vrednosti su registrovane i u našoj studiji.** I nakon HD nije bilo razlika među grupama po polu, TA i laboratorijskim parametrima. Razlika u NYHA klasama je i dalje bila prisutna nakon HD. Redukcija BLS je korelirala sa predijaliznim BLS-om ali ne i sa UF ili EHO parametrima (72). **U našim rezultatima BLS nije korelirao sa UF, ali je pokazao signifikantnu pozitivnu korelaciju sa EHO parametrima.**

Treci i sar su uprkos odsustvu dispnee u miru utvrdili da je većina bolesnika (68,3%) imala BLS >8, što je smatrano za gornju granicu referentnih vrednosti. Autori su registrovali statistički signifikantnu redukciju BLS-a nakon HD (sa 24 na 9). Nisu registrovali razliku u BLS-u ni pre ni nakon HD između grupe bolesnika sa CVD i onih bez CVD. Autori su dobili sledeće signifikantne rezultate linearne regresije: redukcija BLS-a i redukcija težine tokom HD, BLS pre HD i donos težine, IVCDe pre HD i donos težine, BLS nakon HD i rezidualna težina (153). **Ovakvi rezultati ne odgovaraju našim. Mali broj parametara volemije korelirao je sa parametrima težine bolesnika.** Treci i sar. nisu registrovali statistički signifikantne korelacije redukcije IVCDe i redukcije težine nakon HD, kao i IVCDe nakon HD i rezidualne težine (153). **S druge strane u našoj studiji registrovali smo signifikantnu negativnu slabu korelaciju IVCDe pre HD sa težinom pre i nakon HD, kao i sa suvom težinom i signifikantnu pozitivnu slabu korelaciju UF sa IVCDe kao i signifikantnu negativnu slabu korelaciju UF sa CCI pre HD.**

Vituri i sar. su imali veoma karakterističan uzorak, gde je najveći deo bolesnika (oko 95%) bilo NYHA I klasa. Ovi autori na uzorku od 71 bolesnika utvrdili su da nakon HD dolazi do

signifikantne redukcije BLS (sa 3,13 na 1,41) i IVCDe (sa 17,1 mm na 13,7 mm) i IVCDe (sa 11,9 mm na 9,5 mm). Signifikantne razlike u CCI nisu utvrdili (30,9% pre HD nasuprot 33,6% nakon HD). Utvrđena je signifikantna korelacija između pre- i postdijaliznih vrednosti BLS-a. Redukcija BLS-a tokom HD korelirala je sa redukcijom težine, dok promene dijametra IVC nisu, kao ni CCI (184). **Naši rezultati nisu našli korelacije BLS-a i promene težine, dok je utvrđena korelacija IVCDe i težine pre i nakon HD.** Nakon HD samo je BLS korelirao sa rezidualnom težinom (utvrđenom pomoću BIA) ali ni dijametri IVC ni klinički utvrđena rezidualna težina nisu korelirali sa rezidualnom težinom određenom pomoću BIA, utvrdili su Vituri i sar. Promena BLS-a tokom HD je korelirala sa IVCDe i IVCDi ali ne i sa CCI (184). **U našem istraživanju ni jedan parametar nije korelirao sa rezidualnom težinom, a promene parametara nisu pokazale međusobnu korelaciju.**

Vajcel i sar. su pokazali signifikantnu korelaciju između BLS-a i sledećih parametara: dTA, starost i kombinovani parametar redukcije telesnog volumena i EF. Sama EF i rezultati BIA nisu korelirali sa BLS-om (202). **U našoj studiji BLS pre HD pokazao je negativnu korelaciju sa EF.**

Zokali i sar. su pokazali da je značajan procenat (71%) bolesnika sa umerenom do teškom hipervolemijom bio ili bez simptoma ili je imao blage simptome CHF. Uzorak Zokalija i sar. je bio sličan našem uzorku, mada je imao više bolesnika sa dekompenzovanom CHF. CVD su bile prisutne kod 55% bolesnika, a 30% ispitanika su bili NYHA III ili IV. Autori su pokazali da su bolesnici u grupi sa veoma teškom hipervolemijom bili signifikantno stariji, sa većim vrednostima CRP-a i sa nižim vrednostima Alb. Imali su veći udeo CVD i češće su bili NYHA III ili IV u poređenju sa druge dve kategorije hipervolemije. Autori studije su utvrdili signifikantnu korelaciju između BLS-a i prisutva DM, dTA, pulsog TA i Hgb (140). **U našem uzorku hipoalbuminemija nije bila zastupljena, niti je postojala korelacija BLS-a sa TA, niti laboratorijskim parametrima.**

Dilatacija leve komore predstavlja kardiovaskularni faktor rizika (209,210). Utvrđeno je da anemija predstavlja faktor rizika za CVD kod pacijenata sa CKD i da doprinosi dilataciji i hipertrofiji leve komore, dodatno povećavajući rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja (211). Povišene vrednosti hsTropT takođe ukazuju na povišeni rizik od smrti, kao i na postojanje subkliničkih promena stanja volemije i posledičnog miokardnog stresa, dovodeći do

dekompensacije CHF (212,213). **Snižene vrednosti Hgb, povišene vrednosti hsTropT i LVIDs su bile prisutne kod pacijenata koji su u našem istraživanju procenjeni kao hipervolemični pomoću ultrazvuka pluća.** Zbog navednih faktora rizika možemo smatrati da bolesnici sa povišenim BLS-om imaju veći mortalitet i kardiovaskularni morbiditet u odnosu na one sa nižim vrednostima BLS-a. Ovo su već dokazali Zokali i sar. koji su utvrdili da je BLS snažan nezavisni prediktor smrti i velikih neželjenih kardiovaskularnih događaja kod pacijenata na HD (140).

Slične karakteristike su imale i grupe bolesnika koji su bili procenjeni kao hipervolemični pomoću vrednosti BNP-a i dijametra IVC. **U našem istraživanju** su pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću vrednosti BNP-a bili stariji, sa nižom ejeckionom frakcijom, većim vrednostima dijametra leve pretkomore, zapremine leve pretkomore u sistoli, dijametra leve komore u dijastoli i sistoli, sistolnog pritiska u desnoj komori, nižim vrednostima ukupnog holesterola i triglicerida i višim vrednostima troponina T u odnosu na euvolemične pacijente, dok su pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću indeksiranog dijametra donje šuplje vene u inspirijumu imali niže vrednosti ejeckione frakcije, veće vrednosti dijametra leve pretkomore, zapremine leve pretkomore u sistoli, dijametra leve komore u dijastoli i sistoli,  $E/e'$ , veće vrednosti sistolnog pritiska u desnoj komori, niže vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida, kreatinina i više vrednosti troponina T u odnosu na eu- i hipovolemične pacijente. Ovo potvrđuje već poznatu činjenicu da povišene vrednosti natriuretskih peptida predstavljaju nezavisne prediktore mortaliteta kod populacije pacijenata na HD (214,215). Iako se povišene vrednosti ukupnog holesterola tradicionalno smatraju faktorom rizika za CVD, kod pacijenata na HD situacija je nešto drugačija. Naime, snižene vrednosti Hol u ovoj populaciji ukazuju na postojanje signifikantne sistemske inflamacije i malnutricije, jasne prediktore smrti i neželjenih kardiovaskularnih događaja. Ovo ne znači da hiperholesterolemija ima protektivan efekat kod ove populacije pacijenata (216). Ovo ukazuje da bolesnike procenjene kao hipervolemične pomoću BNP-a možemo smatrati kao visokorizičnu populaciju. Nismo pronašli studije koje su ispitivale dijametre IVC kao faktore rizika kod bolesnika na HD. Ipak, možemo pretpostaviti da bolesnici sa većim dijametrima IVC u ekspirijumu i inspirijumu imaju veći rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja, kao posledicu hipervolemije, pošto dele većinu karakteristika sa hipervolemičnim bolesnicima prema vrednostima BNP-a. **S druge strane, u našem istraživanju veći dijametri IVC u ekspirijumu pre HD su ukazivali na manju verovatnoću pojave epizoda**

**hipotenzije tokom HD.** Ova informacija bi mogla biti korisna prilikom proba redukcije suve telesne težine.

### **5.5. Mogućnost redukcije broja ispitivanih plućnih polja**

Do trenutka prijave ove teze pretragom indeksnih baza OVID i PubMed nisu pronađeni radovi u kojima je razmatrana mogućnost redukcije broja ispitivanih plućnih polja u proceni stanja volemije kod pacijenata na HD. Zbog toga nisu postojali literaturni navodi sa kojima bi bilo moguće poređenje. Upotrebom PCA utvrđeno je da se izdvajaju 4 faktora koja su odgovorna za oko 75% varijabilnosti BLS-a pre HD. Na osnovu PCA grupisali smo plućna polja u 4 grupe. Ove 4 grupe donekle odgovaraju rasporedu koji Lihtenštajn koristi u svom BLUE protokolu (144). U daljem ispitivanju utvrdili smo da je 12 faktora odgovorno za oko 85% varijabilnosti BLS-a, i da dodavanje faktora signifikantno ne menja rezultat BLS-a. Treba razlikovati ove faktore od inicijalnih plućnih polja koja su ušla u analizu, jer nisu isti. Pomoću PCA smo uspeli da potvrdimo da je moguća redukcija plućnih polja na bar 12, pa sve do 4 plućna polja, ali ne i da utvrdimo mesta ovih novih plućnih polja. Ovo usmerava dalji interes naših istraživanja u smeru lokalizacije ovih plućnih polja i daljeg pojednostavljenja ovog protokola. Kako se pojavila sličnost sa BLUE protokolom on bi mogao da bude polazna tačka u daljem istraživanju.

Cilj teze bio je da utvrdi efikasnost UZ pluća za procenu volumnog statusa bolesnika na hroničnom programu HD. Vršanjem UZ pluća pre i nakon HD i poređenjem rezultata sa ostalim metodama procene volumnog statusa ispitanika: vrednostima BNP-a pre i nakon HD, ultrasonografijom IVC i ehokardiografijom. Ove metode su već zastupljene u praksi i dosta literature govori u prilog njihovoj efikasnosti. Mana ultrasonografskih metoda je potreba za posebno obučanim medicinskim kadrom, upotreba ehokardiografskog kabineta sa svom pripadajućom opremom (UZ aparat i odgovarajuća kardiološka sonda). Takođe su potrebne i posebne karakteristike ispitanika, kao što je odgovarajuća anatomija grudnog koša i adekvatan ehokardiografski prozor. Određivanje vrednosti BNP-a je skopčano sa upotrebom laboratorijske opreme kao i skupih reagenasa. Treba uzeti u obzir i trajanje ehokardiografije kao i trajanje laboratorijske analize određivanja vrednosti BNP-a. Kako prenosni ultrazvučni uređaji nisu dostupni svim zdravstvenim centrima pregledi su ograničeni na posebno opremljene kabinete, što onemogućava *bedside* dijagnostiku. Svi ovi faktori onemogućavaju da se u kratkom vremenskom intervalu pre započinjanja HD utvrdi stanje volemije bolesnika. Isto važi i nakon HD, gde imamo

kratak vremenski interval za preglede u cilju utvrđivanja prisustva rezidualne hipervolemije. Kada znamo da većina bolesnika putuje do HD centra i da su organizacijom zdravstvenog sistema vezani za organizovani transport od kuće do HD centra i od HD centra do kuće, shvatamo da imamo mali vremenski prostor u kome je moguće uraditi potrebnu dijagnostiku da bismo utvrdili njegov volumni status. Alternativa hospitalizacije pacijenta u ovu svrhu je nepraktična i skupa.

Kada se sve mane dosadašnjih mera određivanja volumnog statusa uzmu u obzir dolazi se do zaključka da je potreban novi metod određivanja volumnog statusa, koji bi istovremeno bio jednostavan za izvođenje (bez potrebe za skupim, visokoobrazovanim kadrom), brz (daje rezultate unutar par minuta, ili čak u realnom vremenu), jeftin (koristi opremu koju većina zdravstvenih centara poseduje i ne troši skup potrošni materijal) i prenosan (omogućavajući *bedside* dijagnostiku). Uz sve ovo potrebno je da metoda bude dovoljno specifična i senzitivna u detekciji različitih stanja volemije. UZ pluća zadovoljava svaki od ovih zahteva u najvećoj meri.

Mane ovog istraživanja su da je u pitanju bila studija preseka limitirana na bolesnike u jednom dijaliznom centru. Sve UZ metode su donekle subjektivne i zavisne od ultrasonografiste. Takođe nije bilo moguće obezbediti da ultrasonografista koji je izvodio UZ pluća ne bude upoznat sa ostalim aspektima procene volumnog statusa ispitanika, pošto je u trenutku izvođenja studije jedini u OB Kikinda bio sertifikovan za izvođenje ovog pregleda (autor teze).



## 6. Zaključak

- Ultrazvuk pluća pokazuje signifikantnu pozitivnu korelaciju sa vrednostima BNP-a i sa dijametrima donje šuplje vene. Kako su poslednje dve metode već dokazane kao efikasne za procenu volumnog statusa kod pacijenata na hemodijalizi i nalaze se u upotrebi u jedinicama hemodijalize, možemo smatrati da **ultrazvuk pluća može adekvatno i efikasno proceniti stanje volemije i da se može koristiti za ovu svrhu kod pacijenata na hroničnom programu hemodijalize.**
- Ultrazvuk pluća poseduje nekoliko prednosti u odnosu na ostale ispitivane metode. Ultrasonografija donje šuplje vene i ehokardiografija zahtevaju obučeni kadar i traju znatno duže u odnosu na ultrazvuk pluća. Ehokardiografija takođe zahteva odgovarajući ehokardiografski prozor. Ultrazvuk pluća nema ova ograničenja. S obzirom na kratko trajanje pregleda i na 100% izvodljivost istog možemo reći da ultrazvuk pluća ima prednost brzine i jednostavnosti u odnosu na ultrasonografiju donje šuplje vene i ehokardiografiju. Određivanje vrednosti BNP-a skopčano je sa korišćenjem skupih reagenasa, kao i sa čekanjem na rezultate. Ultrazvuk pluća i ovde ima prednost kao brža i jeftinija metoda. Ukoliko raspoložemo prenosnim ultrazvučnim aparatom otvara se mogućnost izvođenja pregleda u bolesničkoj postelji. **Ultrazvuk pluća je brz, jednostavan i jeftin pregled koji se može izvoditi u bolesničkoj postelji i koji daje pouzdan podatak o bolesnikovom statusu volemije u realnom vremenu.**
- S obzirom da se većina dijaliznih centara nalazi u sklopu zdravstvenih ustanova koje uključuju službe radiološke dijagnostike, dostupnost ultrazvučnog aparata ne bi trebalo da predstavlja problem. Obuka kadra za ultrazvuk pluća za svrhu procene stanja volemije veoma je jednostavna pa bi se **ultrazvuk pluća bez većih teškoća mogao uključiti u kliničke protokole u svim centrima sa dostupnom opremom.**
- Utvrđeno je da **postoji mogućnost redukcije broja ispitivanih plućnih polja i time pojednostavljenja samog ultrazvučnog pregleda pluća**, što bi dodatno olakšalo usvajanje ove metode od strane dijaliznih centara.
- Ultrazvuk pluća pokazuje signifikantnu pozitivnu korelaciju i sa određenim ehokardiografskim parametrima, prvenstveno sa parametrima koji označavaju dimenzije i

zapremine srčanih šupljina. Ove korelacije slične su korelacijama BNP-a sa istim ehokardiografskim parametrima. Utvrđena je i signifikantna negativna korelacija između ultrazvuka pluća odnosno BLS-a i ejeckioe frakcije. Ova korelacija je nešto slabija nego ona koja postoji između BNP-a i ejeckione frakcije. Ovo ukazuje da se **ultrazvuk pluća može koristiti u proceni srčane funkcije kod pacijenata na hemodijalizi.**

- Pacijenti koji su pomoću ultrazvuka pluća procenjeni kao hipervolemični imali su niže vrednosti hemoglobina, više vrednosti troponina T i veće dimenzije dijametra leve komore u sistoli, u odnosu na euvolemične pacijente. S obzirom da ovakve vrednosti sva tri parametra ukazuju na povećan kardiovaskularni rizik možemo smatrati i da **pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću ultrazvuka pluća takođe imaju povećan kardiovaskularni rizik.**
- Pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću vrednosti BNP-a bili su stariji, sa nižom ejeckionom frakcijom, većim vrednostima dijametra leve pretkomore, zapremine leve pretkomore u sistoli, dijametra leve komore u dijastoli i sistoli, sistolnog pritiska u desnoj komori, nižim vrednostima ukupnog holesterola i triglicerida i višim vrednostima troponina T u odnosu na euvolemične pacijente. S obzirom da vrednosti navedenih parametara predstavljaju kardiovaskularne faktore rizika možemo smatrati i da **pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću vrednosti BNP-a imaju povećan kardiovaskularni rizik.**
- Pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću indeksiranog dijametra donje šuplje vene u inspirijumu imali su niže vrednosti ejeckione frakcije, veće vrednosti dijametra leve pretkomore, zapremine leve pretkomore u sistoli, dijametra leve komore u dijastoli i sistoli,  $E/e'$ , veće vrednosti sistolnog pritiska u desnoj komori, niže vrednosti ukupnog holesterola, triglicerida, kreatinina i više vrednosti troponina T u odnosu na eu- i hipovolemične pacijente. S obzirom da vrednosti navedenih parametara predstavljaju kardiovaskularne faktore rizika možemo smatrati i da **pacijenti koji su procenjeni kao hipervolemični pomoću indeksiranog dijametra donje šuplje vene u inspirijumu imaju povećan kardiovaskularni rizik.**

- Bolesnici sa većim indeksiranim dijametrom donje šuplje vene u ekspirijumu pre HD imaju veću verovatnoću da za vreme trajanja hemodijalize nemaju epizode hipotenzije. **Predijalizne vrednosti dijametra donje šuplje vene u ekspirijumu mogu se koristiti kao prediktor epizoda hipotenzije tokom hemodijalize.**

## 7. Literatura

1. Bargman JM, Skorecki K. Chronic Kidney Disease. In: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J, editors. Harrison's principles of internal medicine. 19th ed. New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.; 2015. p. 1811-21.
2. Drawz P, Rahman M. Chronic kidney disease. *Ann Intern Med.* 2015;162(11):1-14.
3. Musso CG, Trigka K, Dousdampanis P, Jauregui J. Therapeutic alternatives and palliative care for advanced renal disease in the very elderly: a review of the literature. *Int Urol Nephrol.* 2015;47(4):647-54.
4. Evans PD, Taal MW. Epidemiology and causes of chronic kidney disease. *Medicine.* 2015;43(8):450-3.
5. Mallett A, Patel C, Salisbury A, Wang Z, Healy H, Hoy W. The prevalence and epidemiology of genetic renal disease amongst adults with chronic kidney disease in Australia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014;9(1):98.
6. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic kidney disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
7. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FR. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one.* 2016;11(7):1-18.
8. Zhou D, Liu Y. Renal fibrosis in 2015: Understanding the mechanisms of kidney fibrosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(2):68.
9. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(2):76.
10. Djurdjaj S, Boor P. Cellular and molecular mechanisms of kidney fibrosis. *Mol Aspects Med.* 2018. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2018.06.002> [Epub ahead of print]
11. Zuk A, Bonventre JV. Acute kidney injury. *Annu Rev Med.* 2016;67:293-307.
12. Kopp JB, Winkler CA. Genetics, Genomics, and Precision Medicine in End-Stage Kidney Disease. *Semin Nephrol.* 2018; 38(4):317-24.

13. Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014;307(11):1187-95.
14. Chao CT, Chiang CK. Uremic toxins, oxidative stress, and renal fibrosis: an intertwined complex. *J Ren Nutr*. 2015;25(2):155-9.
15. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int*. 2008;74(7):867-72.
16. Lisowska-Myjak B. Uremic toxins and their effects on multiple organ systems. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):303-11.
17. United States Renal Data System. 2018 USRDS annual data report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2018.
18. Sun W, Liu D, Gong P, Shi X, Wang Y, Wang P, Gong W. Predicting cardiovascular mortality in chronic kidney disease (CKD) patients. *Ann Transplant*. 2014;19:513-8.
19. Akchurin M, Kaskel F. Update on inflammation in chronic kidney disease. *Blood Purif*. 2015;39(1-3):84-92.
20. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, England BK, Greene T, Kusek JW, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney int*. 1997;51(6):1908-19.
21. Hsu RK, Chai B, Roy JA, Anderson AH, Bansal N, Feldman HI, et al. Abrupt decline in kidney function before initiating hemodialysis and all-cause mortality: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(2):193-202.
22. Caravaca-Fontán F, Azevedo L, Luna E, Caravaca F. Patterns of progression of chronic kidney disease at later stages. *Clin Kidney J*. 2017;11(2):246-53.
23. Merriam-Webster medical dictionary [Internet]. Springfield (MA): Merriam-Webster Incorporated; c2018. Dialysis; [cited 2018 Oct 1]. Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/dialysis#medicalDictionary>

24. Gottschalk CW, Fellner SK. History of the science of dialysis. *Am J Nephrol*. 1997;17(3-4):289-98.
25. Eknoyan G. The History of Dialysis: The Wonderful Apparatus of John Jacob Abel Called the “Artificial Kidney”. *Semin Dial*. 2009;22(3):287-96.
26. Wilkinson IB, Raine T, Wiles K, Goodhart A, Hall C, O’Neill H. *Oxford Handbook of Clinical Medicine*. Vol. 1. Oxford: Oxford University Press; 2017.
27. Mitrić M. Dijalizni arteriovenski pristupi. *Nefro*. 2015 Dec; 39:8-13.
28. Misskey J, Hsiang Y. The First Arteriovenous Fistula: A History of Hemodialysis Access and a Forgotten Pioneer. *J Vasc Surg*. 2015;61(6):81.
29. Konner K. History of vascular access for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(12):2629–35.
30. Santoro D, Benedetto F, Mondello P, Pipitò N, Barillà D, Spinelli F, et al. Vascular access for hemodialysis: current perspectives. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:281.
31. Macsata RA, Sidawy AN. Hemodialysis Access. In: Sidawy AN, Perler BA (editors). *Rutherford's Vascular Surgery*. 9th ed. New York: Elsevier; 2018.
32. Pisoni RL, Zepel L, Port FK, Robinson BM. Trends in US vascular access use, patient preferences, and related practices: an update from the US DOPPS practice monitor with international comparisons. *Am J Kidney Dis*. 2015;65(6):905-15.
33. Mehrotra R, Cheung AK, Meyer T, Nath KA. Vascular Access for Hemodialysis and Value-Based Purchasing for ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(2):395.
34. Almasri J, Alsawas M, Mainou M, Mustafa RA, Wang Z, Woo K, et al. Outcomes of vascular access for hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg*. 2016;64(1):236-43.
35. Magee CC, Tucker JK, Singh AK, editors. *Core Concepts in Dialysis and Continuous Therapies*. New York: Springer; 2016.
36. Krediet RT, Struijk DG, van Esch S. *Peritoneal Dialysis Manual: A Guide for Understanding the Treatment*. Basel: Karger Medical and Scientific Publishers; 2018.

37. Guest S. Handbook of Peritoneal Dialysis: Second Edition. Scotts Valley (CA): CreateSpace Independent Publishing Platform; 2014.
38. Walker RC, Hanson CS, Palmer SC, Howard K, Morton RL, Marshall MR, et al. Patient and caregiver perspectives on home hemodialysis: a systematic review. *Am J Kidney Dis.* 2015;65(3):451-63.
39. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, Lockridge RS, Chan C, Pierratos A, et al. Long-term effects of frequent nocturnal hemodialysis on mortality: Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(3):459-68.
40. Slinin Y, Greer N, Ishani A, MacDonald R, Olson C, Rutks I, et al. Timing of dialysis initiation, duration and frequency of hemodialysis sessions, and membrane flux: a systematic review for a KDOQI clinical practice guideline. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):823-36.
41. Hrvačević R. Savremene metode dijalize. Drugo izdanje. Beograd: Grafolik; 2012.
42. Fichoux A, Ronco C, Brunet P, Argilés À. The ultrafiltration coefficient: this old ‘grand inconnu’ in dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;30(2):204-8.
43. Vienken J. Membranes for haemodialysis. What is more important, sieving coefficient or flux?. *Problemy Eksploatacji.* 2013(3):7-16.
44. Golper TA, Fissell R, Fissell WH, Hartle PM, Sanders ML, Schulman G. Hemodialysis: core curriculum 2014. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):153-63.
45. Vinay P, Cardoso M, Tejedor A, Prud’homme M, Levelillee M, Vinet B, et al. Acetate metabolism during hemodialysis: metabolic considerations. *Am J Nephrol.* 1987;7(5):337-54.
46. Hampl H, Klopp H, Wolfgruber M, Pustelnik A, Schiller R, Hanefeld F, Kessel M. Advantages of bicarbonate hemodialysis. *Artif Organs.* 1982;6(4):410-6.
47. Bergström J., Fürst P. Uraemic Toxins. In: Drukker W., Parsons F.M., Maher J.F. (eds) *Replacement of Renal Function by Dialysis.* Dordrecht: Springer;1983.
48. Glassock RJ. Uremic toxins: what are they? An integrated overview of pathobiology and classification. *J Ren Nutr.* 2008;18(1):2-6.

49. Kimata N, Karaboyas A, Bieber BA, Pisoni RL, Morgenstern H, Gillespie BW, et al. Gender, low K t/V, and mortality in Japanese hemodialysis patients: Opportunities for improvement through modifiable practices. *Hemodial Int*. 2014;18(3):596-606.
50. Daugirdas JT, Depner TA, Inrig J, Mehrotra R, Rocco MV, Suri RS, et al. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis*. 2015;66(5):884-930.
51. Jörres A, Gahl GM, Dobis C, Polenakovic MH, Cakalaroski K, Rutkowski B et al. Haemodialysis-membrane biocompatibility and mortality of patients with dialysis-dependent acute renal failure: a prospective randomised multicentre trial. *Lancet*. 1999;354(9187):1337-41.
52. Rabindranath KS, Strippoli GF, Roderick P, Wallace SA, MacLeod AM, Daly C. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):437-47.
53. Connor Jr MJ, Karakala N. Continuous renal replacement therapy: reviewing current best practice to provide high-quality extracorporeal therapy to critically ill patients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2017 Jul 1;24(4):213-8.
54. Mostovaya IM, Blankestijn PJ, Bots ML, Covic A, Davenport A, Grooteman MP, et al. Clinical evidence on hemodiafiltration: a systematic review and a meta-analysis. *Semin Dial*. 2014;27(2):119-27.
55. Imamović G, Canaud B, Mehmedović N, Scholz C. Principles of Haemodiafiltration: Rationale for Improved Patients' Survival. In: Karkar A. (editor). *Advances in Hemodiafiltration*. London: IntechOpen;2016.
56. Maduell F. Hemodiafiltration. *Hemodial Int*. 2005;9(1):47-55.
57. Movilli E, Camerini C, Zein H, D'Avolio G, Sandrini M, Strada A, et al. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate-free biofiltration in the elderly. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(4):541-7.
58. Cornelis T, Van der Sande FM, Eloot S, Cardinaels E, Bekers O, Damoiseaux J, et al. Acute hemodynamic response and uremic toxin removal in conventional and extended hemodialysis and hemodiafiltration: a randomized crossover study. *Am J Kidney Dis*. 2014;64(2):247-56.



59. Sánchez-Canel JJ, Hernández-Jaras J, Pons-Prades R. A randomized controlled study on the effects of acetate-free biofiltration on organic anions and acid-base balance in hemodialysis patients. *Ther Apher Dial*. 2015;19(1):63-72.
60. Gura V, Rivara MB, Bieber S, Munshi R, Smith NC, Linke L, Kundzins J, et al. A wearable artificial kidney for patients with end-stage renal disease. *JCI insight*. 2016;1(8):1-15.
61. Humes HD, Buffington D, Westover AJ, Roy S, Fissell WH. The bioartificial kidney: current status and future promise. *Pediatr Nephrol*. 2014;29(3):343-51.
62. Abubakar II, Tillmann T, Banerjee A. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;385(9963):117-71.
63. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(4):648-59.
64. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-305.
65. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney Int*. 2015;88(5):950-7.
66. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72.
67. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, Manzi J, Kusek JW, Eggers P, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-47.
68. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365(9456):331-40.

69. Sutton AJ, Breheny K, Deeks J, Khunti K, Sharpe C, Ottridge RS, et al. Methods used in economic evaluations of chronic kidney disease testing—a systematic review. *PloS one*. 2015;10(10):1-16.
70. Sinha AD, Agarwal R: Can chronic volume overload be recognized and prevented in hemodialysis patients? The pitfalls of the clinical examination in assessing volume status. *Semin Dial*. 2009;22(5):480-2.
71. Agarwal R, Andersen MJ, Pratt JH. On the importance of pedal edema in hemodialysis patients. *Clinical J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):153-8.
72. Siriopol D, Hogas S, Voroneanu L, Onofriescu M, Apetrii M, Oleniuc M, et al. Predicting mortality in haemodialysis patients: a comparison between lung ultrasonography, bioimpedance data and echocardiography parameters. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(11):2851-9.
73. Jaeger JQ, Mehta RL. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview. *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(2):392–403.
74. Flythe J, Xue H, Lynch K, Curhan G, Brunelli S. Association of Mortality Risk with Various Definitions of Intradialytic Hypotension. *J Am Soc Nephrol*. 2014;26(3):724-34.
75. Sands JJ, Usvyat LA, Sullivan T, Segal JH, Zabetakis P, Kotanko P, et al. Intradialytic hypotension: Frequency, sources of variation and correlation with clinical outcome. *Hemodial Int*. 2014;18(2):415–22.
76. Stefánsson B V, Brunelli SM, Cabrera C, Rosenbaum D, Anum E, Ramakrishnan K, et al. Intradialytic Hypotension and Risk of Cardiovascular Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(12):2124–32.
77. Davies SJ, Davenport A. The role of bioimpedance and biomarkers in helping to aid clinical decision-making of volume assessments in dialysis patients. *Kidney Int*. 2014;86(3):489-96.
78. Niel O, Bastard P, Boussard C, Hogan J, Kwon T, Deschênes G. Artificial intelligence outperforms experienced nephrologists to assess dry weight in pediatric patients on chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol*. 2018;33(10):1799-803.

79. Georgianos PI, Agarwal R. Epidemiology, diagnosis and management of hypertension among patients on chronic dialysis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(10):636.
80. Nongnuch A, Campbell N, Stern E, El-Kateb S, Fuentes L, Davenport A. Increased postdialysis systolic blood pressure is associated with extracellular overhydration in hemodialysis outpatients. *Kidney Int*. 2015 Feb 1;87(2):452-7.
81. Unver S, Kavlak E, Gümüşel HK, Celikbilek F, Esertas K, Muftuoglu T, et al. Correlation between hypervolemia, left ventricular hypertrophy and fibroblast growth factor 23 in hemodialysis patients. *Ren Fail*. 2015;37(6):951–6.
82. Chawla L, Herzog C, Costanzo M, Tumlin J, Kellum J, McCullough P et al. Proposal for a Functional Classification System of Heart Failure in Patients With End-Stage Renal Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(13):1246-52.
83. Cheung A, Sarnak M, Yan G, Berkoben M, Heyka R, Kaufman A et al. Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: Results of the HEMO Study. *Kidney Int*. 2004;65(6):2380-9.
84. Kavar B, Ellam T, Jackson C, Kiely DG. Pulmonary hypertension in renal disease: epidemiology, potential mechanisms and implications. *Am J Nephrol*. 2013;37(3):281–90.
85. Ortiz A, Covic A, Fliser D, Fouque D, Goldsmith D, Kanbay M, et al. Epidemiology, contributors to, and clinical trials of mortality risk in chronic kidney failure. *Lancet*. 2014;383(9931):1831–43.
86. Nissenson A, Fine R. *Handbook of dialysis therapy*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
87. Huang SH, Filler G, Lindsay R, McIntyre CW. Euvolemia in hemodialysis patients: a potentially dangerous goal?. *Semin Dial*. 2015;28(1):1-5.
88. Covic A, Siriopol D, Voroneanu L. Use of lung ultrasound for the assessment of volume status in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2017;71(3):412-22.
89. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, et al. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226-43.

90. Ho LT, Kushner RF, Schoeller DA, Gudivaka R, Spiegel DM. Bioimpedance analysis of total body water in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 1994;46(5):1438-42.
91. Tattersall J. Bioimpedance analysis in dialysis: state of the art and what we can expect. *Blood Purif.* 2009;27(1):70-4.
92. Covic A, Ciumanghel AI, Siriopol D, Kanbay M, Dumea R, Gavrilovici C, Nistor I. Value of bioimpedance analysis estimated “dry weight” in maintenance dialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* 2017;49(12):2231-45.
93. Jankowich M, Gartman E, editors. *Ultrasound in the intensive care unit.* New York: Springer; 2014.
94. Dipti A, Soucy Z, Surana A, Chandra S. Role of inferior vena cava diameter in assessment of volume status: a meta-analysis. *Am J Emerg Med.* 2012;30(8):1414–9.
95. Sefidbakht S, Assadsangabi R, Abbasi HR, Nabavizadeh A. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a predictor of shock in trauma patients. *Emerg Radiol* 2007; 14(3): 181-185.
96. Weekes AJ, Tassone HM, Babcock A, et al. Comparison of serial qualitative and quantitative assessments of caval index and left ventricular systolic function during early fluid resuscitation of hypotensive emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2011; 18(9):912-21.
97. Yanagawa Y, Nishi K, Sakamoto T, Okada Y. Early diagnosis of hypovolemic shock by sonographic measurement of inferior vena cava in trauma patients. *J Trauma* 2005; 58(4): 825-9.
98. Yanagawa Y, Sakamoto T, Okada Y. Hypovolemic shock evaluated by sonographic measurement of the inferior vena cava during resuscitation in trauma patients. *J Trauma* 2007; 63(6): 1245-8.
99. Charron C, Caille V, Jardin F, Viellard-Baron A. Echocardiographic measurement of fluid responsiveness. *Curr Op Crit Care* 2006; 12(3): 249-54.
100. Blehar DJ, Dickman E, Gaspari R. Identification of congestive heart failure via respiratory variation of inferior vena cava. *Am J Em Med* 2009;27:71–5.

101. Nagdev AD, Merchant RC, Tirado-Gonzalez A, Sisson CA, Murphy MC. Emergency Department Bedside Ultrasonographic Measurement of the Caval Index for Noninvasive Determination of Low Central Venous Pressure. *Ann Emerg Med.* 2010;55(3):290-5
102. Kircher B, Himelman R, Schiller N. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *AM J Cardiol* 1990; 66: 493-6.
103. Lanspa MJ, Grissom CK et al. Applying dynamic parameters to predict hemodynamic response to volume expansion in spontaneously breathing patients with septic shock. *Shock.* 2013;39(2):155-160.
104. Muller L et al. Respiratory variations of inferior vena cava diameter to predict fluid responsiveness in spontaneously breathing patients with acute circulatory failure: need for a cautious use. *Crit Care.* 2012;16(5):188.
105. Kaptein MJ, Kaptein JS, Oo Z, Kaptein EM. Relationship of inferior vena cava collapsibility to ultrafiltration volume achieved in critically ill hemodialysis patients. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2018;11:195-209.
106. Brennan JM, Ronan A, Goonewardena S, Blair JE, Hammes M, Shah D, et al. Handcarried ultrasound measurement of the inferior vena cava for assessment of intravascular volume status in the outpatient hemodialysis clinic. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4):749-53.
107. Di Gioia MC, Gascuena R, Gallar P, Cobo G, Camacho R, Acosta N, et al. Echocardiographic findings in haemodialysis patients according to their state of hydration. *Nefrología.* 2017;37(1):47–53.
108. Sabaghian T, Hajibaratali B, Samavat S. Which echocardiographic parameter is a better marker of volume status in hemodialysis patients? *Ren Fail.* 2016;38(10):1659–64
109. Leypoldt JK, Cheung AK, Steuer RR, Harris DH, Conis JM. Determination of circulating blood volume by continuously monitoring hematocrit during hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995 Aug 1;6(2):214-9.
110. Rodriguez HJ, Domenici R, Diroll A, Goykhman I. Assessment of dry weight by monitoring changes in blood volume during hemodialysis using Crit-Line. *Kidney Int.* 2005;68(2):854-61.

111. Bhalla V, Willis S, Maisel A. B-Type Natriuretic Peptide: The Level and the Drug? Partners in the Diagnosis and Management of Congestive Heart Failure. *Congest Heart Failure*. 2004;10(s1):3-27.
112. Kaufmann W, Wambach G. *Endocrinology of the heart*. Berlin: Springer-Verlag; 1989.
113. Schellenberger U, O'Rear J, Guzzetta A, Jue R, Protter A, Stephen Pollitt N. The precursor to B-type natriuretic peptide is an O-linked glycoprotein. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2006;451(2):160-6.
114. Niederkofler E, Kiernan U, O'Rear J, Menon S, Saghir S, Protter A et al. Detection of Endogenous B-Type Natriuretic Peptide at Very Low Concentrations in Patients With Heart Failure. *Circulation: Heart Failure*. 2008;1(4):258-264.
115. Kim H, Januzzi J. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. *Circulation*. 2011;123(18):2015-9.
116. Januzzi J, Camargo C, Anwaruddin S, Baggish A, Chen A, Krauser D et al. The N-terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol*. 2005;95(8):948-54.
117. Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak R, McCord J, Hollander J, Duc P et al. Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2002;347(3):161-7.
118. DeFilippi C, Seliger S, Maynard S, Christenson R. Impact of Renal Disease on Natriuretic Peptide Testing for Diagnosing Decompensated Heart Failure and Predicting Mortality. *Clin Chem*. 2007;53(8):1511-9.
119. Hörl W. Natriuretic Peptides in Acute and Chronic Kidney Disease and during Renal Replacement Therapy. *Journal of Investigative Medicine*. 2005;53(07):366.
120. Khalifeh N, Haider D, Horl W. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease and During Renal Replacement Therapy: An Update. *J Investig Med*. 2009;57:33-9.
121. Santos-Araújo C, Leite-Moreira A, Pestana M. Clinical value of natriuretic peptides in chronic kidney disease. *Nefrología*. 2015;35(3):227–33.

122. Safley DM, Awad A, Sullivan RA, et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:117-24.
123. Laveborn E, Lindmark K, Skagerlind M, Stegmayr B. NT-proBNP and troponin T levels differ after haemodialysis with a low versus high flux membrane. *Int J Artif Organs.* 2015;38(2):69-75.
124. Lichtenstein D, Axler O. Intensive use of general ultrasound in the intensive care unit, a prospective study of 150 consecutive patients. *Intens Care Med.* 1993;19:353-5.
125. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *Ann Intensive Care.* 2014;4:1-12.
126. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A. The "lung point": an ultrasound sign specific to pneumothorax. *Intens Care Med.* 2000;26:1434-40.
127. Lichtenstein D, Goldstein I, Mourgeon E, Cluzel P, Grenier P, Rouby JJ. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography, and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 2004;100:9-15.
128. Lichtenstein DA, Meziere GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest.* 2008;134:117-25.
129. Lichtenstein DA. Ultrasound examination of the lungs in the intensive care unit. *Pediatr Crit Care med.* 2009;10(6):693-8.
130. Lichtenstein DA. Lung ultrasound in the critically ill. *J Med Ultrasound.* 2009;17(3):125-42.
131. Lichtenstein D, Meziere G, Seitz J. The dynamic air bronchogram. A lung ultrasound sign of alveolar consolidation ruling out atelectasis. *Chest.* 1995;135:1421-5.
132. Lichtenstein D. Should lung ultrasonography be more widely used in the assessment of acute respiratory disease? *Expert Rev Resp Med.* 2010;4(5):533-8.
133. Lichtenstein DA, Mauriat P. Lung ultrasound in the critically ill neonate. *Curr Pediatr rev.* 2012;8:217-23.
134. Lichtenstein DA, Menu Y. A bedside ultrasound sign ruling out pneumothorax in the critically ill. *Chest.* 1995;108:1345-8.

135. Mathis G. Chest Sonography. 4th ed. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2017.
136. Gargani L, Volpicelli G. How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound*. 2014;12(1):25.
137. Miller A. Introduction [Internet]. Icmteaching.com. 2015 [cited 22 August 2015]. Available from: <http://www.icmteaching.com/ultrasound/lung%20ultrasound/intro>.
138. Xirouchaki N, Magkanas E, Vaporidi K, Kondili E, Plataki M, Patrianakos A, et al. Lung ultrasound in critically ill patients: comparison with bedside chest radiography. *Intensive Care Med*. 2011 Sep 1;37(9):1488.
139. Gargani L. Lung ultrasound: a new tool for the cardiologist. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011;9(1):6.
140. Zoccali C, Torino C, Tripepi R, Tripepi G, D'Arrigo G, Postorino M, et al. Pulmonary congestion predicts cardiac events and mortality in ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4):639-46.
141. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med*. 2012;38(4):577-91.
142. Lichtenstein D. General ultrasound in the critically ill. Berlin: Springer; 2005.
143. Ziskin MC, Thickman DI, Goldenberg NJ, Lapayowker MS, Becker JM. The comet tail artifact. *J Ultrasound Med*. 1982;1(1):1-7.
144. Lichtenstein D. BLUE-Protocol and FALLS-Protocol. *Chest*. 2015;147(6):1659-70.
145. Gargani L, Frassi F, Soldati G, Tesorio P, Gheorghide M, Picano E. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: A comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(1):70-7.
146. Zanobetti M, Poggioni C, Pini R. Can chest ultrasonography replace standard chest radiography for evaluation of acute dyspnea in the ED?. *Chest*. 2011;139(5):1140-7.
147. Volpicelli G, Caramello V, Cardinale L, Mussa A, Bar F, Frascisco MF. Bedside ultrasound of the lung for the monitoring of acute decompensated heart failure. *Am J Emerg Med*. 2008;26(5):585-91.



148. Bouhemad B, Brisson H, Le-Guen M, Arbelot C, Lu Q, Rouby JJ. Bedside ultrasound assessment of positive end-expiratory pressure–induced lung recruitment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Feb 1;183(3):341-7.
149. Noble VE, Murray AF, Capp R, Sylvia-Reardon MH, Steele DJ, Liteplo A. Ultrasound assessment for extravascular lung water in patients undergoing hemodialysis: time course for resolution. *Chest*. 2009 Jun 1;135(6):1433-9.
150. Zoccali C. Lung ultrasound in the management of fluid volume in dialysis patients: potential usefulness. *Semin dial*. 2017; 30(1):6-9.
151. Basso F, Manani SM, Cruz DN, Teixeira C, Brendolan A, Nalesso F, et al. Comparison and reproducibility of techniques for fluid status assessment in chronic hemodialysis patients. *Cardiorenal Med*. 2013;3(2):104–12
152. Mallamaci F, Benedetto F, Tripepi R, Rastelli S, Castellino P, Tripepi G, et al. Detection of pulmonary congestion by chest ultrasound in dialysis patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3(6):586–94.
153. Trezzi M, Torzillo D, Ceriani E, Costantino G, Caruso S, Damavandi PT, et al. Lung ultrasonography for the assessment of rapid extravascular water variation: evidence from hemodialysis patients. *Intern Emerg Med*. 2013 Aug;8(5):409–15.
154. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd Benjamin F. III, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2016;17(12):1321–60.
155. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography,. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12):1440–63.
156. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An

Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–71.

157. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: L. Lawrence Earlbaum Associates; 1988.

158. Chavez MA, Shams N, Ellington LE, Naithani N, Gilman RH, Steinhoff MC, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res*. 2014;15(1):50.

159. Tardella M, Gutierrez M, Salaffi F, Carotti M, Ariani A, Bertolazzi C, et al. Ultrasound in the assessment of pulmonary fibrosis in connective tissue disorders: correlation with high-resolution computed tomography. *J Rheumatol*. 2012;39(8):1641-7.

160. Pivetta E, Goffi A, Lupia E, Tizzani M, Porrino G, Ferreri E, et al. Lung ultrasound-implemented diagnosis of acute decompensated heart failure in the ED. *Chest*. 2015;148(1):202-10.

161. Enghard P, Rademacher S, Nee J, Hasper D, Engert U, Jörres A, Kruse JM. Simplified lung ultrasound protocol shows excellent prediction of extravascular lung water in ventilated intensive care patients. *Crit Care*. 2015;19(1):36.

162. Lichtenstein D, Meziere G, Biderman P, Gepner A, Barre O. The comet-tail artifact: an ultrasound sign of alveolar-interstitial syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(5):1640-6.

163. Jambrik Z, Monti S, Coppola V, Agricola E, Mottola G, Miniati M, et al. Usefulness of ultrasound lung comets as a nonradiologic sign of extravascular lung water. *Am J Cardiol*. 2004;93(10):1265-70.

164. Donadio C, Bozzoli L, Colombini E, Pisanu G, Ricchiuti G, Picano E, et al. Effective and timely evaluation of pulmonary congestion. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(6):473.

165. Knežević V, Đurđević-Mirković T, Božić D, Stražmešter-Majstorović G, Mitić I, Gvozdenović L. Risk factors for catheter-related infections in patients on hemodialysis. *Vojnosanit Pregl*. 2018;75(2):159-66.

166. Saad M, Mansour W, Kamal J, Ross H, Kapoor M, Brown C, et al. B-lines on lung ultrasound in end stage renal disease patients post hemodialysis: accuracy and precision-interim analysis. *Ann Emerg Med.* 2015;66(4):128.
167. Vasavada N, Agarwal R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2003;64(5):1772–9.
168. Resić H, Mešić E, Kukavica N, Alečković M. *Klinički aspekti hemodijalize.* Sarajevo: University Press; 2013.
169. Foley RN, Parfrey P, et al. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5:2024–31
170. Greaves SC, Gamble GD, et al. Determinants of left ventricular hypertrophy and systolic dysfunction in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1994;24:768–76.
171. Joki N, Hase H, et al. Combined assessment of cardiac systolic dysfunction and coronary atherosclerosis used to predict future cardiac deaths after starting hemodialysis. *Am J Nephrol.* 2003;23:458–65
172. Mallamaci F, Zoccali C, Tripepi G, et al. Diagnostic potential of cardiac natriuretic peptides in dialysis patients. *Kidney Int.* 2001;59:1559–66
173. Zoccali C, Benedetto FA, et al. Prognostic value of echocardiographic indicators of left ventricular systolic function in asymptomatic dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1029–37
174. Sood MM, Pauly RP, Rigatto C, Komenda P. Left ventricular dysfunction in the haemodialysis population. *NDT Plus.* 2008;1(4):199–205.
175. Di Lullo L, Gorini A, Russo D, Santoboni A, Ronco C. Left ventricular hypertrophy in chronic kidney disease patients: from pathophysiology to treatment. *Cardiorenal Med.* 2015;5(4):254–66.
176. Jeong JH, Wu PT, Kistler BM, Fitschen PJ, Biruete AG, Phillips SA, Ali MM, Fernhall B, Wilund KR. The presence and impact of diastolic dysfunction on physical function and body composition in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2015;28(6):739–47.

177. Zaslavsky LM, Pinotti AF, Gross JL. Diastolic dysfunction and mortality in diabetic patients on hemodialysis: a 4.25-year controlled prospective study. *J Diabetes Complications*. 2005 Jul 1;19(4):194-200.
178. Gagliardi GM, Rossi S, Manes MT, Gerace G, Martire V, Caruso F, Vocaturo G, De NN. Impact of left ventricular patterns and diastolic dysfunction on hemodialysis patients. *G Ital Nefrol*. 2004;21(1):45-50.
179. Sánchez V, Paniagua R, del Carmen Prado M, Mora C, Orihuela O, Martínez-Baca F, Pérez EE, Calzada C, Romero R, Avila M. High prevalence of diastolic dysfunction in incident patients on peritoneal dialysis: association with low thyroid hormones. *Nephron*. 2017;135(2):120-8.
180. Barberato SH, Mantilla DE, Misocami M, Gonçalves SM, Bignelli AT, Riella MC, et al. Effect of preload reduction by hemodialysis on left atrial volume and echocardiographic Doppler parameters in patients with end-stage renal disease. *Am J Cardiol*. 2004;94(9):1208-10.
181. Tsilonis K, Sarafidis PA, Kamperidis V, Loutradis C, Georgianos PI, Imprialos K, et al. Echocardiographic parameters during long and short interdialytic intervals in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2016;68(5):772-81.
182. Tang M, Batty JA, Lin C, Fan X, Chan KE, Kalim S. Pulmonary hypertension, mortality, and cardiovascular disease in CKD and ESRD patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(1):75-83.
183. Gilbertson DT, Hu Y, Peng Y, Maroni BJ, Wetmore JB. Variability in hemoglobin levels in hemodialysis patients in the current era: a retrospective cohort study. *Clin Nephrol*. 2017;88(5):254.
184. Vitturi N, Dugo M, Soattin M, et al. Lung ultrasound during hemodialysis: the role in the assessment of volume status. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:169-174.
185. Tapolyai M, Faludi M, Réti V, Lengvárszky Z, Szarvas T, Fülöp T, Bekő G, Berta K. Volume estimation in dialysis patients: The concordance of brain-type natriuretic peptide measurements and bioimpedance values. *Hemodial Int*. 2013;17(3):406-12.

186. Wahl H, Graf S, Renz H, Fassbinder W. Elimination of the Cardiac Natriuretic Peptides B-Type Natriuretic Peptide (BNP) and N-Terminal proBNP by Hemodialysis. *Clin Chem.* 2004;50(6):1071-74.
187. DeFilippi C, van Kimmenade R, Pinto Y. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Renal Disease. *Am J Cardiol.* 2008;101(3):82-88
188. Hammerer-Lercher A, Puschendorf B, Mair J. B-type natriuretic peptides as powerful markers in cardiac diseases: Analytical and clinical aspects. *Jugoslav Med Biochem.* 2006;25(4):287-308.
189. Sykes E, Karcher R, Eisenstadt J, Tushman D, Balasubramaniam M, Gusway J et al. Analytical Relationships Among Biosite, Bayer, and Roche Methods for BNP and NT-proBNP: A Preliminary Study. *Am J Clin Pathol.* 2005;123(4):584-90.
190. Dautin G, Boudjeltia S, Soltani Z, et al. The changes in NT-proBNP plasma concentrations during dialysis are highly dependent of the dialysis membrane ultrafiltration coefficient. *Clin Chim Acta.* 2007;376:237-9.
191. Madsen LH, Ladefoged S, Corell P, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide predicts mortality in patients with end-stage renal disease in hemodialysis. *Kidney Int.* 2007;71:548-54.
192. Safley DM, Awad A, Sullivan RA, et al. Changes in B-type natriuretic peptide levels in hemodialysis and the effect of depressed left ventricular function. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2005;12:117-24.
193. Odar-Cederlöf I, Bjellerup P, Williams A, et al. Daily dialyses decrease plasma levels of brain natriuretic peptide (BNP), a biomarker of left ventricular dysfunction. *Hemodial Int.* 2006;10:394-8.
194. van de Pol AC, Frenken LA, Moret K, et al. An evaluation of blood volume changes during ultrafiltration pulses and natriuretic peptides in the assessment of dry weight in hemodialysis patients. *Hemodial Int.* 2007;11:51-61.
195. Sheen V, Bhalla V, Tulua-Tata A, et al. The use of B-type natriuretic peptide to assess volume status in patients with end-stage renal disease. *Am Heart J.* 2007;153(244):1-5.

196. Iwashima Y, Horio T, Takami Y, et al. Effects of the creation of arteriovenous fistula for hemodialysis on cardiac function and natriuretic peptide levels in CRF. *Am J Kidney Dis.* 2002;40:974-82.
197. Lee SW, Song JH, Kim GA, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration on assessment of hydration status in hemodialysis patient. *Am J Kidney Dis.* 2003;41:1257-66.
198. Khalifeh N, Haider D, Horl W. Natriuretic Peptides in Chronic Kidney Disease and During Renal Replacement Therapy: An Update. *J Investig Med.* 2009;57:33-9.
199. Zoccali C, Puntorieri E, Mallamaci F. Lung congestion as a hidden threat in end-stage kidney disease: a call to action. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:2657-60.
200. Panuccio V, Enia G, Tripepi R, et al. Chest ultrasound and hidden lung congestion in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27:3601-5.
201. Marino F, Martorano C, Tripepi R, et al. Subclinical pulmonary congestion is prevalent in nephrotic syndrome. *Kidney Int.* 2016;89:421-8.
202. Weitzel WF, Hamilton J, Wang X, et al. Quantitative lung ultrasound comet measurement: method and initial clinical results. *Blood Purif.* 2015;39:37-44.
203. Miglioranza MH, Gargani L, Sant'Anna RT, Rover MM, Martins VM, Mantovani A, et al. Lung ultrasound for the evaluation of pulmonary congestion in outpatients: a comparison with clinical assessment, natriuretic peptides, and echocardiography. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(11):1141-51.
204. Nongnuch A, Panorchan K, Davenport A. Predialysis NTproBNP predicts magnitude of extracellular volume overload in haemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2014;40(3):251-7.
205. Sivalingam M, Vilar E, Mathavakkannan S, Farrington K. The role of natriuretic peptides in volume assessment and mortality prediction in Haemodialysis patients. *BMC Nephrol.* 2015;16(1):218.
206. Siriopol I, Siriopol D, Voroneanu L, Covic A. Predictive abilities of baseline measurements of fluid overload, assessed by bioimpedance spectroscopy and serum N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, for mortality in hemodialysis patients. *Arch Med Sci.* 2017;13(5):1121.

207. Paudel K, Kausik T, Visser A, Ramballi C, Fan SL. Comparing lung ultrasound with bioimpedance spectroscopy for evaluating hydration in peritoneal dialysis patients. *Nephrol.* 2015;20(1):1-5.
208. Parfrey PS, Harnett JD, Griffiths SM, Gault MH, Barre PE. Congestive heart failure in dialysis patients. *Arch Intern Med* 1988;148:1519–25.
209. Narayanan K, Reinier K, Teodorescu C, Uy-Evanado A, Aleong R, Chugh H, et al. Left ventricular diameter and risk stratification for sudden cardiac death. *J Am Heart Assoc.* 2014;3(5):1193.
210. de Simone G, Izzo R, Aurigemma GP, De Marco M, Rozza F, Trimarco V, et al. Cardiovascular risk in relation to a new classification of hypertensive left ventricular geometric abnormalities. *J hypertens.* 2015;33(4):745-54.
211. O'Riordan E, Foley RN. Effects of anaemia on cardiovascular status. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(3):19-22.
212. Wasserman S, Rosanio S, Tiblier E, Sperger H, Tocchi M, Christenson R, et al. Cardiac troponin T and C-reactive protein for predicting prognosis, coronary atherosclerosis, and cardiomyopathy in patients undergoing long-term hemodialysis. *JAMA.* 2003;290(3):353-9.
213. Bansal N, Anderson AH, Yang W, Christenson RH, Deo R, Dries DL, et al. High-sensitivity troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and risk of incident heart failure in patients with CKD: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(4):946-56.
214. Wang AY, Lam CW, Yu CM, Wang M, Chan IH, Zhang Y, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an independent risk predictor of cardiovascular congestion, mortality, and adverse cardiovascular outcomes in chronic peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):321-30.
215. Wang AY. Clinical utility of natriuretic peptides in dialysis patients. *Semin Dial.* 2012;25(3):326-33.

216. Liu Y, Coresh J, Eustace JA, Longenecker JC, Jaar B, Fink NE, et al. Association between cholesterol level and mortality in dialysis patients: role of inflammation and malnutrition. JAMA. 2004;291(4):451-9.